



Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'area Critica

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

“Fattori di rischio prenatali e postnatali per restrizione di crescita extrauterina nel neonato very low birth weight”

Relatore:

Chiar.mo Prof. Antonio Boldrini

Correlatore:

Dott. Paolo Ghirri

Candidato:

Marco Pappalardo

Anno Accademico 2014/2015

INDICE

| | |
|--|----|
| ❖ RIASSUNTO ANALITICO | 4 |
| ❖ INTRODUZIONE | 8 |
| ➤ LE TAPPE DELLO SVILUPPO DEL BAMBINO: DA FETO A NEONATO | 8 |
| ➤ VALUTAZIONE GENERALE DEL NEONATO | 12 |
| ▪ CLASSIFICAZIONE DEL NEONATO | 13 |
| ▪ VALUTAZIONE CLINICA DEL NEONATO | 16 |
| ▪ CARATTERISTICHE DEL NEONATO A TERMINE | 17 |
| ➤ IL NEONATO PICCOLO PER L'ETA' GESTAZIONALE (SGA) E LA RESTRIZIONE DI CRESCITA INTRAUTERINA (IUGR) | 21 |
| ▪ CARATTERISTICHE GENERALI | 21 |
| ▪ RESTRIZIONE DI CRESCITA INTRAUTERINA: COMPLICANZE NELLO SVILUPPO | 25 |
| ❖ LA MEDICINA PRECONCEZIONALE | 27 |
| ❖ IL BAMBINO NATO PREMATURO | 31 |
| ➤ IL MANIFESTO DEI DIRITTI DEL NEONATO PREMATURO | 31 |
| ➤ INTRODUZIONE | 32 |
| ➤ INCIDENZA E MORTALITA' | 33 |
| ➤ FATTORI CORRELATI AL PARTO PREMATURO | 35 |
| ▪ PRE-ECLAMPSIA E PARTO PRETERMINE INDOTTO | 38 |
| ▪ IUGR E PARTO PRETERMINE INDOTTO | 39 |
| ▪ PROM E PARTO PRETERMINE INDOTTO | 40 |
| ➤ ASPETTO CLINICO DEL NEONATO PRETERMINE | 42 |
| ➤ PROBLEMATICHE DI PIU' FREQUENTE RISCONTRO NEL NEONATO PRETERMINE | 43 |
| ❖ LA RESTRIZIONE DI CRESCITA EXTRA-UTERINA (EUGR) | 53 |
| ➤ INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA | 53 |
| ➤ FATTORI DI RISCHIO | 57 |

| | |
|---|-----|
| ➤ LA NUTRIZIONE NEL NEONATO VLBW: CRITICITA' E STRATEGIE | 60 |
| ▪ LA NUTRIZIONE PARENTERALE | 62 |
| ▪ LA NUTRIZIONE ENTERALE | 64 |
| ➤ EUGR E OUTCOME A DISTANZA | 68 |
| ➤ CONCLUSIONI | 71 |
| ❖ OBIETTIVI DELLO STUDIO | 72 |
| ❖ PAZIENTI E METODI | 73 |
| ➤ SELEZIONE DEI PAZIENTI E RACCOLTA DEI DATI | 73 |
| ➤ ANALISI STATISTICA | 80 |
| ❖ RISULTATI | |
| ➤ INCIDENZA DELLA RESTRIZIONE DI CRESCITA EXTRA-UTERINA | 81 |
| ➤ PRINCIPALI FATTORI DI RICHIO PRENATALI E POSTNATALI ASSOCIATI A EUGR | 89 |
| ➤ NUTRIZIONE E CRESCITA | 97 |
| ➤ CORRELAZIONE DELLA CRESCITA CON L'ANDAMENTO DEI PARAMETRI EMATO-CHIMICI | 101 |
| ➤ CRESCITA POST-NATALE | 106 |
| ❖ CONCLUSIONI | 111 |
| ❖ BIBLIOGRAFIA | 113 |
| ❖ RINGRAZIAMENTI | 120 |

❖ RIASSUNTO ANALITICO

Con il termine di restrizione di crescita extrauterina (EUGR) si intende il riscontro di parametri di crescita, ovvero peso, lunghezza e circonferenza cranica, \leq al 10 percentile rispetto alla crescita intrauterina attesa, considerando l'età post-mestruale al momento della dimissione.

Nonostante i grandi progressi nel trattamento dei nati pretermine, che ha permesso una maggiore sopravvivenza nei neonati con basso peso alla nascita, molti di questi non ricevono un adeguato apporto di nutrienti e sviluppano EUGR al momento della dimissione dall'ospedale.

Gli obiettivi di questo studio sono stati:

1. Valutazione dell'incidenza di EUGR per i 3 parametri auxologici fondamentali: peso, lunghezza e circonferenza cranica, prendendo in considerazione un gruppo di nati pretermine ≤ 1500 gr di peso (VLBW e ELBW) e ≤ 32 settimane di età gestazionale.
2. L'individuazione dei principali fattori di rischio postnatali per la comparsa di EUGR, indagando anche, mediante questionario compilato da neomamme, eventuali problematiche prenatali e precauzioni intraprese prima e durante la gravidanza.
3. Il raggiungimento di una corretta strategia nutrizionale per ridurre l'incidenza della restrizione di crescita durante il periodo di ospedalizzazione.
4. La valutazione di un ristretto gruppo di esami ematochimici, effettuati ad intervalli prestabiliti, nei neonati in esame per ricercare un'eventuale correlazione con la restrizione di crescita.

Lo studio prende in considerazione 41 pazienti, nati o trasferiti dopo la nascita nella U.O di Neonatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana tra il 1° Gennaio 2015 e il 31 Dicembre dello stesso anno, con età gestazionale ≤ 32 settimane e con peso alla nascita inferiore o uguale a 1500 grammi, ovvero neonati pretermine very low birth weight (VLBW).

La valutazione dell'andamento dei parametri auxologici durante tutto il periodo di degenza è stata confrontata con le curve antropometriche di Bertino, pubblicate nello studio del 2010, separate per sesso (Maschio e Femmina) e per primogeniti e non primogeniti, definendo come neonati EUGR, al momento della dimissione, il riscontro di parametri

auxologici $\leq 10^{\circ}$ percentile, e come EUGR severo il riscontro di valori $\leq 3^{\circ}$ percentile, considerando sempre indipendentemente peso, lunghezza e circonferenza cranica (rispettivamente EUGRw, EUGRI, EUGRhC).

L'incidenza di EUGR è stata:

- EUGRw: 73%
- EUGRI: 56%
- EUGRhC: 42%

Mentre l'incidenza di EUGR severo:

- EUGRw: 39%
- EUGRI: 32%
- EUGRhC: 10%

Fattori di rischio materni e gravidici sono risultati: per **EUGRcc** il basso peso alla prima visita ostetrica e il basso peso a fine gravidanza, il parto spontaneo e la PROM; per **EUGRI** il numero di drink/settimana e sigarette/die nei 12 mesi precedenti la gravidanza, l'assunzione di farmaci dall'ultima mestruazione e l'attività lavorativa durante la gravidanza; per **EUGRp** il basso peso a fine gravidanza, la procreazione assistita, il numero di sigarette/die nei 12 mesi precedenti la gravidanza, l'assenza di supplementazione vitaminica (in particolare di acido folico), e l'attività lavorativa durante la gravidanza; la gemellarità, la preeclampsia/eclampsia, la PROM, la nascita SGA e la bassa età gestazionale. La mancanza di significatività per gli altri fattori si può spiegare con la scarsa numerosità del campione, ed è ragionevole pensare che all'aumentare di questo aumenterebbe la forza dell'associazione, fino a risultare statisticamente significativa.

Fattori di rischio postnatali sono risultati: per **EUGRcc** una prolungata sospensione dell'alimentazione enterale e la comparsa di anemia; per **EUGRI** un ritardato inizio dell'alimentazione enterale; per **EUGRp** ancora l'anemia e la somministrazione di dobutamina. Per gli altri fattori vale la considerazione fatta per i fattori di rischio prenatali: pur risultando evidente dai valori di Odds Ratio > 1 un loro ruolo come fattori di rischio per la restrizione di crescita, l'associazione non risulta statisticamente significativa, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione in esame.

Fattori di rischio nutrizionali sono stati: per **EUGRp** il ridotto apporto di proteine e calcio totali, di lipidi e proteine per via endovenosa, l'elevato rapporto Azoto/Kal e

Kal/Proteine; per **EUGRcc** la ridotta quantità di proteine per via endovenosa e gli elevati rapporti Azoto/Kal e Kal/Proteine.

L'*allattamento misto* (latte materno/di banca più formulato) è risultato un fattore di protezione per lo sviluppo di EUGR lunghezza <10).

Valutando l'andamento degli *esami emogasanalitici* durante il periodo di degenza sono risultati fattori di rischio: per **EUGRcc** i valori elevati di glicemia nel 1° e 3° periodo e del Na nel 3° periodo; per **EUGRI** i bassi valori di fosforo nel 2° e 3° periodo; per **EUGRp** i bassi livelli di K nel 3° periodo e gli alti livelli di Ca nel 3° periodo.

Valutando invece l'andamento degli *esami ematochimici*, suddividendoli in 4 periodi a seconda della degenza, abbiamo riscontrato:

1° periodo: per **EUGRcc** sono risultati fattori di rischio alti valori di TSH e creatinina; per **EUGRI** alti valori di TSH e bassi valori di IGF-1; per **EUGRp** alti valori di TSH e creatinina.

2° periodo: per **EUGRcc** sono risultati fattori di rischio alti valori di GGT, BUN, proteine totali e HDL; per **EUGRp** i valori di GGT, proteine totali e HDL.

3° e 4° periodo: per **EUGRcc** nel 3° periodo è risultato fattore di rischio un alto valore di TSH e creatinina, mentre ALP è un fattore protettivo; per **EUGRp** risulta invece un fattore negativo l'alto valore di TSH, GGT e urea, mentre protettivo l'alto valore di ALP.

Per ridurre il fenomeno della restrizione di crescita extrauterina occorre prima di tutto ridurre il tasso di nascite pretermine agendo sia sul periodo preconcezionale che su quello gravidico, eliminando o riducendo fattori di rischio, quali ad esempio la mancata supplementazione vitaminica e di sale iodato, l'uso di alcool e fumo, l'esposizione a sostanze chimiche, le infezioni e altri.

Di fronte ad un neonato pretermine il periodo della degenza in terapia intensiva e sub intensiva neonatale è un periodo critico e grande attenzione deve essere rivolta alla stabilizzazione delle sue condizioni cliniche, cercando di ridurre l'incidenza delle patologie neonatali e tentando dove possibile di diminuire la durata di alcuni interventi terapeutici, come una ventilazione meccanica, specie se invasiva e prolungata, l'utilizzo di farmaci, come cortisonici post-natali e dobutamina.

La nutrizione parenterale è indispensabile nel neonato pretermine, ma altresì importante è introdurre da subito, e progressivamente aumentare (se non compaiono segni

di intolleranza gastrointestinale), quella enterale. Posto che il latte materno sia l'alimento migliore per tutti i neonati, inclusi quelli pretermine, nei neonati in condizioni cliniche critiche e che mostrano un ridotto accrescimento potrebbe essere vantaggioso un maggiore utilizzo di formule per pretermine, laddove il latte materno non sia disponibile.

Dall'analisi dell'andamento dei parametri biochimici, emerge nel nostro studio l'importanza di garantire nel neonato adeguati livelli di potassio e fosforo. La funzionalità tiroidea neonatale è altresì importante, e particolare attenzione va posta nel garantire adeguati intake di iodio nel neonato, e nel diagnosticare tempestivamente ipofunzionalità per intervenire terapeuticamente laddove necessario.

Il monitoraggio frequente dei parametri auxologici mediante misurazioni periodiche, in particolare la lunghezza e la circonferenza cranica, visto che i neonati sono pesati quotidianamente, e la creazione di curve di crescita per ciascun neonato è un obiettivo fondamentale da raggiungere, perché consentirebbe di apportare delle variazioni, ad esempio negli apporti nutrizionali, nelle supplementazioni o in alcune terapie, in quei neonati con crescita ridotta, che verosimilmente si tradurrà alla dimissione, nella diagnosi di EUGR.

❖ INTRODUZIONE

▪ LE TAPPE DELLO SVILUPPO DEL BAMBINO: DA FETO A NEONATO

Lo sviluppo prenatale umano è il processo biologico durante il quale si ha la gestazione dell'embrione, dalla fecondazione alla nascita. ¹ È il complesso dei processi di differenziazione e di accrescimento progressivi dell'organismo.

Ha inizio con l'atto della fecondazione, ovvero il processo attraverso il quale lo spermatozoo penetra l'ovocita per dare origine allo zigote. Lo sviluppo prenatale può essere poi suddiviso in un primo periodo di divisione cellulare dello zigote che comprende la 1° e la 2° settimana e che segue la fecondazione (*periodo pre-embryonale*); un secondo periodo che va dalla 3° alla 10° settimana, definito *periodo embryonale*, e un terzo periodo che arriva alla 38° settimana definito *periodo fetale*. Nelle prime due settimane dopo la fecondazione dall'uovo fecondato o zigote si sviluppa prima la morula e poi la blastocisti che si impianta nella mucosa dell'utero. Nel periodo embrionale si ha la formazione dei 3 foglietti germinativi elementari (ectoderma, mesoderma ed endoderma) dai quali si svilupperanno tutti gli organi. Infine il periodo fetale si caratterizza per l'accrescimento, riposizionamento e differenziamento degli organi già abbozzati; termina solamente al momento del parto. ²

Con il parto finisce quindi la vita intrauterina ed inizia quella extrauterina, per la precisione il periodo neonatale: per neonato si intende una persona da 0 (il momento del clampaggio del cordone) a 28 giorni di vita completi. ³ Il feto è vero che vive all'interno dell'utero, ma la vera differenza rispetto al neonato è che la respirazione, cioè l'assunzione di ossigeno e la cessione di anidride carbonica, avviene attraverso una superficie di scambio: la placenta.

Nel momento in cui una persona attiva gli scambi di gas attraverso i polmoni da quel momento è un neonato, perciò il clampaggio prima e il taglio del cordone poi escludono il soggetto dal contatto con la placenta.

La circolazione fetale è differente rispetto a quella extrauterina e va incontro a modifiche fin dai primi istanti di vita. Nel feto la placenta è l'organo di scambio e in questa si inseriscono tre vasi, due arterie ed una vena, contenuti nel cordone ombelicale, il quale è composto da una sostanza gelatinosa, la gelatina di Wharton. Il sangue ossigenato proveniente dalla placenta mediante la vena ombelicale arriva, tramite il dotto venoso di Aranzio, in vena cava inferiore, che veicola il sangue refluo ed ipossico dal torace in giù, e

di qui in atrio destro. Il sangue, grazie all'energia cinetica, viene proiettato verso il setto interatriale che presenta il forame ovale di Botallo: si crea uno shunt intracardiaco che permette il passaggio di sangue ossigenato dall'atrio destro all'atrio sinistro, quindi ventricolo sinistro e aorta. Questo sangue più ossigenato va in maggioranza verso il cervello in via di sviluppo tramite le arterie brachiocefaliche ed in minor parte verso il resto del corpo. Ma all'atrio destro arriva anche altro sangue, quello non ossigenato che proviene dalla vena cava superiore e va preferibilmente in ventricolo destro, che lo pompa in arteria polmonare. Solo una piccola parte di questo sangue va ai polmoni (5% circa), il minimo indispensabile per la nutrizione, perché le arterie polmonari sono in stato di vasocostrizione (i polmoni sono non funzionanti e al loro interno contengono liquido e non aria). La maggior parte quindi prende la via del dotto di Botallo e va nell'aorta discendente, creando un secondo shunt destro-sinistro questa volta extracardiaco, verso la parte inferiore del corpo fetale. La maggioranza di questo sangue non ossigenato prende la via delle arterie ombelicali che lo portano alla placenta, dove rilascia anidride carbonica e prodotti di scarto e dove viene di nuovo ossigenato.⁴

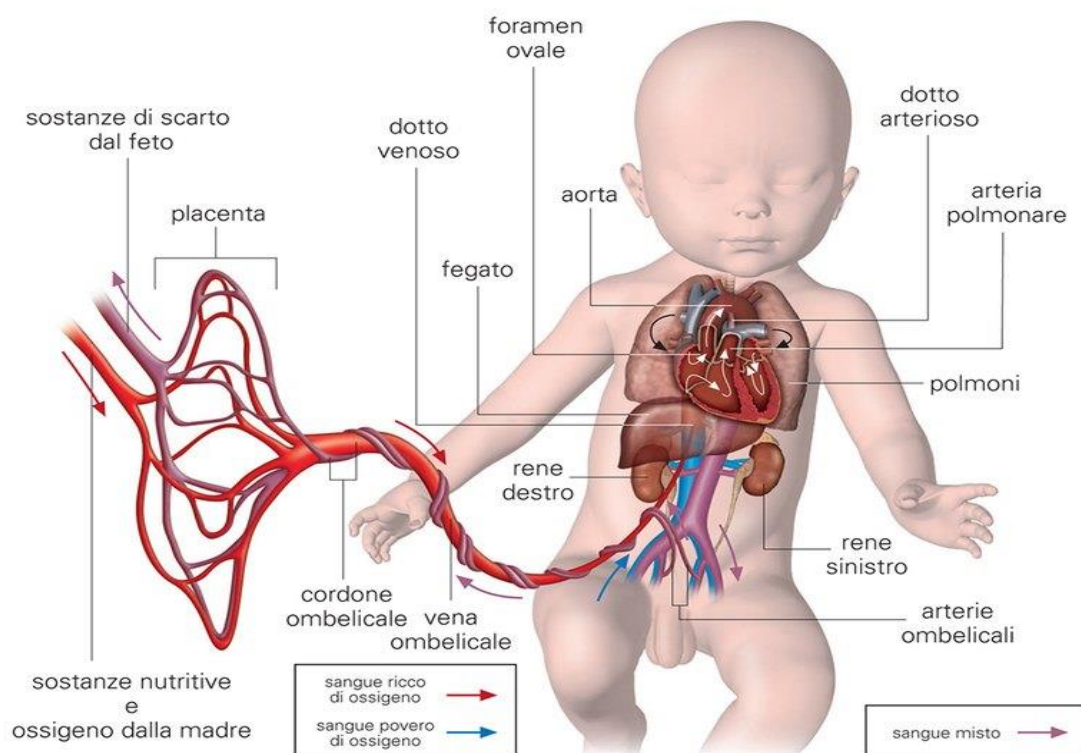


Figura 1: Circolazione fetale⁵

Alla nascita si realizza il *fenomeno dell'adattamento alla vita extrauterina*: tramite clampaggio e taglio del cordone ombelicale avviene l'allontanamento dalla placenta ed una serie di stimoli attivano la respirazione di tipo adulto.

Il principale stimolo alla respirazione è di tipo *chimico*: il neonato è espulso attraverso una serie di contrazioni uterine che determinano una riduzione dell'afflusso di sangue e quindi di ossigeno al feto, determinando ipossia, ipercapnia e acidosi. Tutto ciò è un potente stimolo per il centro respiratorio ad attivare il primo respiro, sia diretto ma anche attraverso l'attivazione di neuroni sensibili all'ipossia, cioè i chemocettori dei glomi aortico e carotideo. Ma ci sono anche stimoli di natura *pressorio* (il taglio del cordone determina un aumento della pressione arteriosa sistemica) e *sensoriale* (termici, dolorici, tattili).

Ma al primo atto respiratorio gli alveoli sono pieni di liquido, il quale deve rapidamente sparire e ciò è reso possibile in parte meccanicamente per compressione del torace nel passaggio attraverso il canale del parto (motivo per cui i neonati estratti con taglio cesareo vanno incontro alla "sindrome del polmone bagnato" perché non subiscono questa "spremitura"), in parte dal drenaggio da parte dei vasi linfatici e infine dalla secrezione di catecolamine, rilasciate in seguito allo stress del parto dal surrene, che portano il liquido nell'interstizio e poi nel capillare.

Entra così aria nell'unità funzionale polmonare, cioè nell'alveolo, ed è ricca di O₂ potentissimo vasodilatatore delle arterie polmonari, per cui si riducono le resistenze e il circolo cambia: il sangue ipossico portato dal cuore destro ai polmoni si ossigena e torna al cuore sinistro grazie alle vene polmonari, e poi nell'aorta. Per un gioco di pressioni, perché diminuisce la pressione polmonare e aumenta quella in atrio sinistro per l'aumentato ritorno venoso, nonostante persistano per qualche ora/giorno forame ovale e dotto di Botallo, si crea un equilibrio emodinamico che non consente grande passaggio di sangue da una parte all'altra. Si tratta di una fase di transizione, alla quale segue la chiusura del forame ovale (stimolato dall'aumento di pressione e dall'elevato contenuto di O₂ nel sangue), che diventa fossa ovale, e comincia la circolazione adulta, che è in serie al contrario di quella fetale che è in parallelo. Tra i 2 e i 5 giorni dopo la nascita si obliterano anche la vena ombelicale e il dotto venoso, lasciando due legamenti, rispettivamente il legamento rotondo e il legamento venoso del fegato.⁶

Possiamo facilmente comprendere le problematiche che il neonato pretermine, specie se di età gestazionale molto bassa, può sviluppare nell'adattamento alla vita extrauterina. Sono infatti necessari dei presupposti per lo sviluppo di una corretta respirazione:

- Regolazione nervosa e centrale del respiro a livello dei centri del respiro, zona bulbo-pontina del mesencefalo (funzione presente solo dopo la 26° settimana di gestazione);
- Sviluppo di una superficie di scambio adeguata composta da alveoli e corrispondente rete vascolare per gli scambi gassosi (funzione presente dopo la 28° settimana di gestazione);
- Maturità anatomica-funzionale del distretto polmonare con produzione di surfattante (prodotto dopo la 35° settimana di gestazione) complesso di sostanze tensioattive (fosfatidilserina e altri fosfolipidi, lipidi neutri, colesterolo e proteine) che riveste la superficie degli alveoli polmonari, formando una sottilissima pellicola.

Il surfattante è prodotto dagli pneumociti di tipo II ed impedisce che gli alveoli collassino al termine dell'espiazione, provocando un'atelettasia; gioca un ruolo fondamentale nel permettere l'espansione del polmone nel primo atto respiratorio dopo il parto; ⁷

- Presenza di geni preposti alla stabilizzazione del respiro e alla produzione di surfattante.

Un neonato pretermine presenterà un'imaturità di questi sistemi tanto più grave quanto più bassa è la sua età gestazionale, con carenza assoluta o quasi di surfattante (che richiede la somministrazione di surfattante esogeno, bovino o suino, tramite intubazione tracheale e ventilazione meccanica), con alveoli immaturi, chiamati sacculi, inadatti allo scambio di gas, e il rischio di sviluppare *sindrome da distress respiratorio (RDS o malattia delle membrane ialine)* tra le cui complicanze compare la *displasia broncopolmonare* (patologia cronica del polmone che richiede somministrazione di ossigeno supplementare).

8

Inoltre nei neonati pretermine, spesso in quelli con RDS, si verifica persistenza del dotto arterioso (PDA) determinando un quadro di iperafflusso polmonare per lo shunt sinistro-destro dall'aorta all'arteria polmonare, con il rischio di scompenso cardiocircolatorio conclamato e sovraccarico a livello polmonare con, nei casi più gravi, edema polmonare emorragico. ⁹

▪ VALUTAZIONE GENERALE DEL NEONATO

L'auxologia è la specialità medica che studia e cura la crescita fisica delle persone in età evolutiva (αυξάνω = accrescere; termine introdotto da Godin) L'auxologia studia quindi i fenomeni dell'accrescimento, ne analizza le modalità, ne esamina i fattori e ne illustra le leggi al fine di identificare le sue fasi, rilevare le sue deviazioni e prevenire e correggere le sue variazioni. ¹⁰

Per valutazione auxologica si intende quindi una particolare tipo di valutazione medica effettuata al fine di valutare la corretta maturazione puberale ed ossea, e prende in considerazione come variabili antropometriche il peso, espresso in grammi o chilogrammi, la lunghezza e la circonferenza cranica, espressi in centimetri (meno importanti la circonferenza del torace e del polso). Conviene parlare di lunghezza e non di altezza per le limitate capacità motorie del neonato e per le difficoltà di misurazione della statura. Le variabili devono essere misurate in maniera accurata e con strumenti standardizzati.

Gli strumenti che possono utilizzare sono molto semplici, come una bilancia elettronica per misurare il peso. Per la valutazione della lunghezza si può utilizzare un metro rigido, ma al di sotto dei due anni risulta essere molto più accurato uno strumento chiamato antropometro longitudinale o poidometro, costituito da un piano fisso ed uno mobile che scorre lungo un centimetro; lo strumento richiede la presenza di due esaminatori: il primo mantiene ferma la testa del bambino, in posizione supina, appoggiato delicatamente contro il poggiatesta dello strumento, con l'orientamento del capo tale che il piano immaginario passante per il meato acustico esterno, ed il margine inferiore dell'orbita (piano di Francoforte), sia perpendicolare allo strumento; il secondo esaminatore estende invece gli arti inferiori del bambino, posizionando le piante dei piedi perpendicolarmente rispetto alla gamba, e fa scorrere il piano mobile dello strumento fino a toccare le piante stesse. Infine la circonferenza cranica viene semplicemente misurata con un metro da sarta anelastico prendendo come punti di riferimento la linea sopraccigliare (punto anteriore più sporgente) e il tubercolo occipitale (punto posteriore più sporgente). ¹¹

L'esame auxologico si basa principalmente su grafici e su tabelle, messi a disposizione dall'organizzazione mondiale della sanità, relativi a particolari insiemi di popolazioni e di etnie. È infatti fondamentale utilizzare la tabella più corretta per ogni singolo paziente. Queste tabelle rappresentano delle "curve di crescita" che mostrano in maniera sintetica e chiara i principali parametri da controllare ed il range entro il quale la condizione del paziente viene considerata normale.

In particolar modo la validità di queste misurazioni è strettamente correlato alla stima corretta dell'età gestazionale o GA (Gestational Age) che rappresenta il calcolo in settimane e giorni dal primo giorno dell'ultima mestruazione di una donna in gravidanza (definizione della WHO, 2006).¹² Si differenzia dall'età concezionale in cui il calcolo è fatto dal primo giorno successivo alla presunta data di concepimento (perciò mediamente spostata di 14 giorni).

La valutazione auxologica nella maggioranza dei casi non è di tipo "invasivo" e solitamente non richiede approfondimenti clinici come esami o radiografie. Questi approfondimenti sono però utili nel caso in cui il bambino o l'adolescente presenti sintomi di disfunzioni legate alla crescita. Per poter capire se siano solamente delle situazioni momentanee o rischiano di divenire delle vere e proprie patologie, può infatti divenire necessario compiere esami del sangue per verificare la corretta produzione di ormoni ed effettuare radiografie, in particolare quella del polso e della mano, per verificare l'età ossea.

Una valutazione auxologica è in grado di dare indicazioni relative al processo di crescita del bambino e dell'adolescente sotto vari punti di vista. Viene definito il ritmo di crescita annuo delle ossa, dell'altezza, del peso e lo stato di maturazione puberale e sessuale. Tutti questi dati concorrono a fornire indicazioni precise e valide sulla possibile presenza e sul futuro sviluppo di disfunzioni legate alla crescita che possono essere "corrette" con il mutamento dello stile di vita e dell'alimentazione. Questa valutazione può però anche mettere in luce la presenza di malattie molto gravi come la fibrosi cistica, la talassemia e l'insufficienza renale.

Ovviamente le valutazioni auxologiche, per poter dare risultati veritieri e sicuri, devono essere ripetute nel tempo per controllare lo sviluppo del paziente, senza limitarsi ad una sola visita di controllo isolata.¹³

▪ CLASSIFICAZIONE DEL NEONATO

I parametri comunemente utilizzati per la classificazione del neonato sono essenzialmente due: il peso alla nascita e l'età gestazionale. L'importanza di una corretta classificazione del neonato consiste soprattutto nel fatto che le varie classi di neonati, identificabili in base a questi parametri, presentano un diverso rischio di morbosità e mortalità, la cui conoscenza è di estrema utilità sia per la programmazione assistenziale che per la formulazione prognostica immediata e a distanza.¹⁴

Sulla base dell'età gestazionale possiamo riconoscere 3 sottogruppi:

- *Neonato pretermine*: se nato prima del completamento della 37° settimana;
- *Neonato a termine*: se nato tra 38° e 41° settimana completa (41+7);
- *Neonato post-termine*: se nato dopo la 42° settimana.⁷

In condizioni normali quando il feto presenta un'età gestazionale tra le 37 settimane complete e le 41 settimane più 6 giorni, esso viene espulso e diventa neonato a termine. La gravidanza finisce quando la placenta cessa di svolgere la funzione di trait d'union tra due entità biologiche diverse in uno stesso corpo.

I pretermine possono essere a loro volta suddivisi late preterm (se nati tra 35 e 36+6 settimane), moderate preterm (se nati tra 32 e 34+6 settimane), very preterm (se nati tra 28 e 31+6 settimane) e extremely preterm (se sotto le 27 settimane). Delle problematiche che può sviluppare un neonato prematuro all'adattamento alla vita abbiamo già brevemente accennato, mentre occorre specificare che anche un post-termine può andare incontro a complicanze legate alla senescenza placentare, condizione comunque fisiologica nella quale la placenta va incontro ad una perdita della sua funzionalità: viene meno soprattutto la funzione fondamentale di scambio dei gas (il feto si ritrova in carenza di ossigeno) ma anche quella nutritizia (perciò è anche malnutrito).

Possiamo anche classificare i neonati sulla base di carte antropometriche neonatali (ad esempio le curve di Bertino), che indicano, per età gestazionale, sia il percentile che la deviazione standard di una variabile antropometrica, rispetto ad una popolazione di riferimento. Per poter stabilire se in un soggetto il parametro di crescita considerato può essere ritenuto normale, è necessario conoscere preventivamente la variabilità dell'indice auxologico: ciò si ottiene attraverso numerose misure di quel parametro eseguite in soggetti sani dello stesso gruppo etnico. Qualsiasi misura assume una distribuzione caratteristica all'interno di una gamma di valori che possono essere considerati normali, e si configura con una curva definita curva di distribuzione normale (o curva di Gauss). La maggior parte dei valori normali si situa nella parte mediana della curva. Ai margini della curva stanno i valori estremi, che sono poco numerosi. La curva è definita matematicamente dal suo valore medio e da un parametro: la deviazione standard (DS) che dà un'idea della dispersione dei valori e della configurazione della curva. La maggior parte dei valori (95%) si situa entro uno spazio che va da -2s a +2s rispetto alla media e, per convenzione, si considera normale il valore di qualunque parametro biologico studiato che sia compreso entro + o - 2 DS rispetto alla media.

Una curva gaussiana può essere divisa anche in centili: il 50° centile rappresenta quel valore al di sopra e al di sotto del quale si colloca il 50% dei soggetti considerati. Con il metodo dei centili la curva è però suddivisa dal 3° al 97° centile, trascurando, perché troppo dispersi, i valori al di sotto il 3° e al di sopra del 97°. Il 3° e il 97° centile corrispondono approssimativamente ai valori distanti dalla media -2 DS e +2 DS e pertanto si considerano normali i parametri i cui valori siano compresi tra i due centili estremi. Molti dei parametri dei bambini si modificano con l'età e quindi le curve debbono essere date per le varie età. Le curve dei percentili si prestano bene sia per una valutazione statica che per una valutazione dinamica del parametro in studio ottenendo così importantissime informazioni sul comportamento accrescitivo del bambino. Un allontanamento dalla curva di crescita, soprattutto se è marcato, deve essere considerato con sospetto. ¹⁵

Uno studio del 2007 definisce i presupposti che dovrebbero essere rispettati affinché una carta antropometrica neonatale possa essere usata a scopo sia clinico che epidemiologico:

- Studio multicentrico ad hoc,
- Referenze descrittive,
- Popolazione appartenente ad un'unica etnia,
- Carte specifiche per genere,
- Carte specifiche per gravidanza singola o multipla,
- Carte specifiche per primogeniti e non primogeniti,
- Valutazione affidabile dell'età gestazionale,
- Utilizzo di tecniche strumenti di misurazione affidabili,
- Range di GA tra 42 e ≤ 24 . ¹⁶

Quindi se consideriamo il valore del peso in rapporto all'età gestazionale si possono identificare 3 categorie di neonati:

- Adeguati all'età gestazionale (*adequated for gestational age o AGA*) quando nascono di peso compreso tra il 3° e il 97° centile;
- Piccoli per l'età gestazionale (*small for gestational age o SGA*) quando hanno un peso neonatale <3° centile;

- Grandi per l'età gestazionale (*large for gestational age o LGA*) quando il loro peso alla nascita è >97° centile.⁷

Alcuni autori identificano come valori limite estremi il 10° e il 90° centile, considerando quindi un neonato tra 3° e 10° come SGA e un neonato sotto il 3° uno SGA severo. Le stesse considerazioni possono essere fatte anche per gli altri parametri auxologici, ovvero lunghezza e circonferenza cranica, quindi un neonato può essere SGA per il peso e/o per la lunghezza e/o per la circonferenza cranica.

Gli standard di riferimento italiani sono stati realizzati tramite uno studio prospettico, svoltosi tra il 2005 e il 2007, che ha coinvolto 34 centri in tutta Italia con un reparto di terapia intensiva neonatale (TIN), i cui dati sono stati pubblicati nel 2010.¹⁷

Le nuove carte italiane INeS, corrette per sesso e parità, posseggono i requisiti ritenuti oggi necessari per una carta antropometrica neonatale affidabile e rappresentano uno strumento utile da adottare in ambito clinico e nel campo della ricerca. In ambito clinico consentono di uniformare la classificazione auxologica dei neonati italiani e forniscono informazioni di base per il follow-up.

▪ VALUTAZIONE CLINICA DEL NEONATO

Il *punteggio di Apgar* è un metodo pratico per la valutazione sistematica di tutti i neonati subito dopo la nascita. Lo score fu ideato negli anni '50 da Virginia Apgar, pediatra e anestesista statunitense, per valutare rapidamente lo stato di benessere o meno del neonato ed eventualmente procedere con manovre rianimatorie.

Viene calcolato attribuendo da 0 a 2 punti per ciascuno dei 5 parametri che esprimono la vitalità del neonato (frequenza cardiaca, attività respiratoria, tono muscolare, attività riflessa e colorito) dopo 1 minuto dalla nascita e poi ripetuto a 5 ed eventualmente a 10 minuti. La somma dei punteggi consente di collocare il neonato in uno dei seguenti 3 gruppi:

- Neonati normali: con punteggio tra 7-10;
- Neonati moderatamente depressi: punteggio 4-10;
- Neonati gravemente depressi: punteggio 1-3;
- Morte clinica: punteggio 0.

E' molto più preciso quello calcolato al quinto minuto, perché se sopra 7 a questo punto vuol dire che si sta adattando bene alla vita extrauterina.

Però risulta problematico per i bambini pretermine, non tanto per quelli gravemente pretermine, quanto per i cosiddetti “near-term newborns”, cioè neonati vicini al termine: questi al quinto minuto non hanno problemi (hanno un colorito roseo, un pianto vigoroso, ipertono flessorio agli arti), ma dopo circa 2 ore possono sviluppare problemi respiratori perché la produzione di surfattante è parziale.

Inoltre l'utilità del punteggio Apgar va inteso in senso operativo, in quanto il punteggio suggerisce gli interventi da intraprendere immediatamente in sala parto tra il primo e il quinto minuto; discusso è il suo valore ai fini della prognosi a breve e a lungo termine: in linea di massima un punteggio anche molto basso al primo minuto, se non è associato ad acidosi fetale e se è seguito da una pronta rianimazione, non fa prevedere di per sé una prognosi sfavorevole. Più problematico il persistere di un Apgar di 0-3 al quinto e perfino al decimo minuto, in questi casi il rischio di encefalopatia ipossico-ischemica è molto elevato.¹⁸

| Segni clinici | 0 | 1 | 2 |
|------------------------------|---------------------|---------------------------------------|---|
| Attività cardiaca | Assente | <100/minuto | >100/minuti |
| Attività respiratoria | Assente | Debole irregolare | Vigorosa con pianto |
| Tono muscolare | Assente | Debole | Normale atteggiamento in flessione delle estremità |
| Eccitabilità dei riflessi | Assente | Scarsa | Pianto vivace, tosse o starnuto |
| Colorito | Cianotico o pallido | Tronco roseo, estremità cianotiche | Completamente roseo |

Tabella 1: Apgar Score

▪ CARATTERISTICHE DEL NEONATO A TERMINE

Il neonato è un “brachitipo megalosplancnico” cioè corto in lunghezza e con addome grande, con relativa prevalenza dei diametri trasversi su quelli longitudinali, e maggior

lunghezza del tronco rispetto agli arti. Il capo rappresenta circa un quarto della lunghezza totale (è molto più grande che nell'adulto rispetto alla statura, nel quale il rapporto è un ottavo), il naso e le ossa mascellari sono piccole. Il cranio non è completamente ossificato e le ossa della teca sono separate da tessuto fibroso che dà origine a suture e fontanelle: ciò permette l'accrescimento delle strutture cerebrali, massimo nei primi anni di vita. Le fontanelle sono 6 (bregmatica, lambdoidea, due laterali, pterica e asterica) si chiudono entro i primi 2 anni di vita. Il collo è corto e tozzo; il torace è cilindrico con coste orizzontali; l'addome è globoso con evidente e fisiologica epatomegalia (il fegato deborda 2-3 cm dall'arcata costale); gli arti e le mani sono corti e tozzi, in atteggiamento simile a quello della vita intrauterina (flessione degli arti sul tronco per ipertonìa fisiologica dei muscoli flessori i quali prevalgono sugli antagonisti estensori). ¹⁹

Il peso del neonato a termine e AGA oscilla tra 2500 gr e i 4500 gr con una mediana di 3300 gr: oltre che da fattori razziali, costituzionali e sessuali (differenza di circa 100-200 gr a favore dei maschi), il peso neonatale è influenzato anche dalle condizioni di nutrizione della madre e dalla durata della gravidanza.

La lunghezza è in media di 50 cm (3° centile 45 cm, 97° centile 55 cm) anche in questo caso con lieve differenza di 1-2 cm a favore dei maschi.

La circonferenza cranica è in media di 35 cm (3° centile 32 cm, 97° centile 38 cm). ⁷

Costante è il calo ponderale fisiologico (fino al 7-10% del peso neonatale) che raggiunge il suo acme in 4°-5° giornata. Questo dimagrimento è legato a:

- Perdita di liquidi attraverso la perspiratio insensibilis (per l'elevata frequenza respiratoria) e le urine (perdite prevalenti rispetto alla nutrizione);
- Emissione di meconio (materiale fecale di color verde-nerastro, per la biliverdina, di consistenza vischiosa, costituita da acqua, bile ispessita, secreti intestinali, cellule di sfaldamento delle mucose, muco);
- Digiuno o scarsa alimentazione dei primi giorni (che provoca depauperamento delle riserve lipidiche);
- Mummificazione del cordone ombelicale (verso il 5° giorno);

Il calo fisiologico viene abitualmente recuperato entro i primi 10 giorni e la crescita diviene costante.

Per quanto riguarda il sistema nervoso centrale e lo sviluppo psicomotorio, anche il neonato a termine presenta un'incompleta mielinizzazione delle vie piramidali, per cui è un "essere sottocorticale" governato da riflessi primari innati, detti riflessi arcaici, che scompaiono progressivamente con l'evoluzione maturativa. Tra i più valutati abbiamo il *riflesso di suzione* che consiste nella protusione labiale e movimenti di suzione dopo stimolazione della parte mediale delle labbra; il *riflesso di pressione o grasping* che si caratterizza per la flessione delle dita della mano o del piede dopo aver esercitato una modesta pressione sulla faccia palmare della mano o sulla faccia plantare del piede; e il *riflesso del Moro o dell'abbrancamento* nel quale si ha abduzione delle braccia con divaricazione delle dita, poi flessione e adduzione degli arti superiori con lieve flessione del tronco dopo aver sollevato dal piano il capo e la parte superiore del tronco e facendola poi ricadere.

Oggi però si va a monitorare soprattutto i movimenti del neonato, nella loro intensità, ritmo e simmetria: si parla di *movimenti generalizzati (GMs)* e hanno dimostrato di possedere un'importante significato prognostico.²⁰ Sono presenti nella veglia e nel sonno attivo e coinvolgono, in sequenza sempre diversa, le varie parti del corpo, soprattutto gli arti, presentandosi come "contorsioni" (o *writhing*) contraddistinti da continui cambiamenti di direzione, forza, ampiezza e velocità. Essi rappresentano quindi un indicatore dell'integrità del sistema nervoso centrale. Se i GMs sono poveri, rigidi, crampiformi, sincroni, depongono invece per uno stato di disfunzione cerebrale. A partire dal 2-3 mese diventano fidgety (*irrequieti*), più complessi, fini, eleganti e fluidi.²¹

Al momento della nascita la cute è ricoperta da vernice caseosa, sostanza bianco-giallastra prodotta dalle ghiandole sebacee, la cui funzione durante la vita intrauterina è quella di proteggere l'epidermide dalla macerazione da parte del liquido amniotico. Una volta asportata si mette in evidenza la caratteristica eritrocianosi del neonato, causata da una diffusa vasodilatazione periferica su base reattiva agli stimoli esterni (temperatura). Verso il 2°-3° giorno tale colorito si attenua e la cute appare rosea con particolare morbidezza ed elasticità.⁷

I due terzi dei nati a termine presentano un ittero da bilirubina indiretta di intensità lieve o moderata, contenuta nei limiti di 12-13mg/100ml, che compare verso le 48-72 ore di vita ed incremento giornaliero mai superiore a 5 mg/100ml. Si presenta con cute e sclere giallo vivo e scompare verso il 7°-10° giorno. Si parla di *ittero fisiologico* perché deriva da fattori definibili fisiologici: poliglobulia, immaturità epatica e assenza di flora batterica

intestinale. Finchè vive nell'utero si trova in condizioni di relativa ipossia e la necessità di trasportare la maggior quantità di O₂ possibile ai tessuti determina l'instaurarsi di poliglobulia (>5 milioni di globuli rossi); ma alla nascita il bambino comincia a respirare e il tasso ematico di ossigeno aumenta notevolmente, perciò la poliglobulia fetale è inutile e si va incontro a processo di emolisi, la bilirubina si accumula nel sangue e poi nei tessuti (ittero) in quanto il fegato è ancora immaturo, carente di glucoroniltransferasi, e non riesce a smaltirla. Inoltre, per l'assenza di flora intestinale, la bilirubina riversata nel tratto gastro-intestinale non è trasformata in stercobilinogeno e urobilinogeno, quindi la sua eliminazione fecale è scadente e viene per lo più riassorbita mediante il circolo entero-epatico.²² Se però i valori superano i 13 mg/100 ml nel neonato a termine o i 15 mg/100 ml nel pretermine, si parla di *ittero patologico* e ce ne accorgiamo perché compare già nelle prime 24 ore e perdura ben oltre i canonici 10 giorni, e si accompagna ad urine ipercromiche e feci acoliche. In questo caso dobbiamo indagare le possibili cause e prendere in considerazione la fototerapia in tempi rapidi perché l'aumento della bilirubina indiretta (o non coniugata), data la sua liposolubilità, può superare la barriera emato-encefalica e dare neurotossicità danneggiando irreversibilmente i nuclei della base (kernicterus o ittero nucleare).

La frequenza cardiaca alla nascita è solitamente molto elevata (120-160 battiti/minuto) e diminuisce progressivamente con l'accrescimento; il ritmo può essere "embriocardico" cioè con toni uguali ma pause diseguali; frequenti soffi funzionali sistolici, brevi e che variano con la posizione del corpo.

Dopo un breve periodo di apnea alla nascita, il respiro diviene irregolare, aritmico e con frequenza di 40-50 atti respiratori/minuto.

Il neonato emette le prime urine (piuttosto concentrate e ricche di urati) in genere a breve distanza dalla nascita, ma l'emissione può ritardare di 24 ore; la prima emissione di meconio avviene in genere entro 12 ore ma può ritardare fino a 48 ore.

❖ IL NEONATO PICCOLO PER L'ETA' GESTAZIONALE (SGA) E LA RESTRIZIONE DI CRESCITA INTRAUTERINA (IUGR)

▪ CARATTERISTICHE GENERALI

Innanzitutto bisogna specificare che a parità di età gestazionale la dimensione corporea influenza la prognosi: i dati della letteratura hanno dimostrato come nei nati <1500 grammi il rischio di morte sia di oltre 3 volte superiori se si tratta di SGA. Dobbiamo quindi differenziare il neonato SGA da quello IUGR, troppo spesso confusi.

- Lo SGA è una definizione statica, ricavata dalle dimensioni corporee che sono inferiori rispetto alle tabelle di riferimento per una data popolazione di una determinata età gestazionale (i dati di riferimento sono stati pubblicati da Bertino et al.¹⁷);
- Lo IUGR (*Intrauterine Growth Restriction*, ovvero restrizione di crescita intrauterina) ha una definizione clinica indicata come l'incapacità a raggiungere il potenziale genetico di crescita: la valutazione è prenatale e riguarda nel suo insieme un processo.⁹

C'è quindi una differenza: per definire un neonato SGA è sufficiente misurare il peso, per poter parlare di IUGR sono necessarie almeno due misurazioni ecografiche successive durante la gravidanza, che indicano che il feto cresce poco.²³

Neonati SGA possono essere anche IUGR, ma non necessariamente: esempio pratico, immaginiamo feti con potenzialità di crescita normale che dovrebbero pesare 3 Kg alla nascita, ma in gravidanza si verifica una condizione patologica che altera la nutrizione per cui se il feto era a 25 settimane intorno al 70° centile si ritrova a 27 settimane al 30° centile, ha avuto un arresto di crescita. Alla nascita può essere al 30° centile perciò non è SGA però è IUGR. Fosse sceso al di sotto del 10° centile allora era SGA-IUGR.

Allo stesso modo un neonato che ha avuto una restrizione di crescita intrauterina non necessariamente sarà SGA.

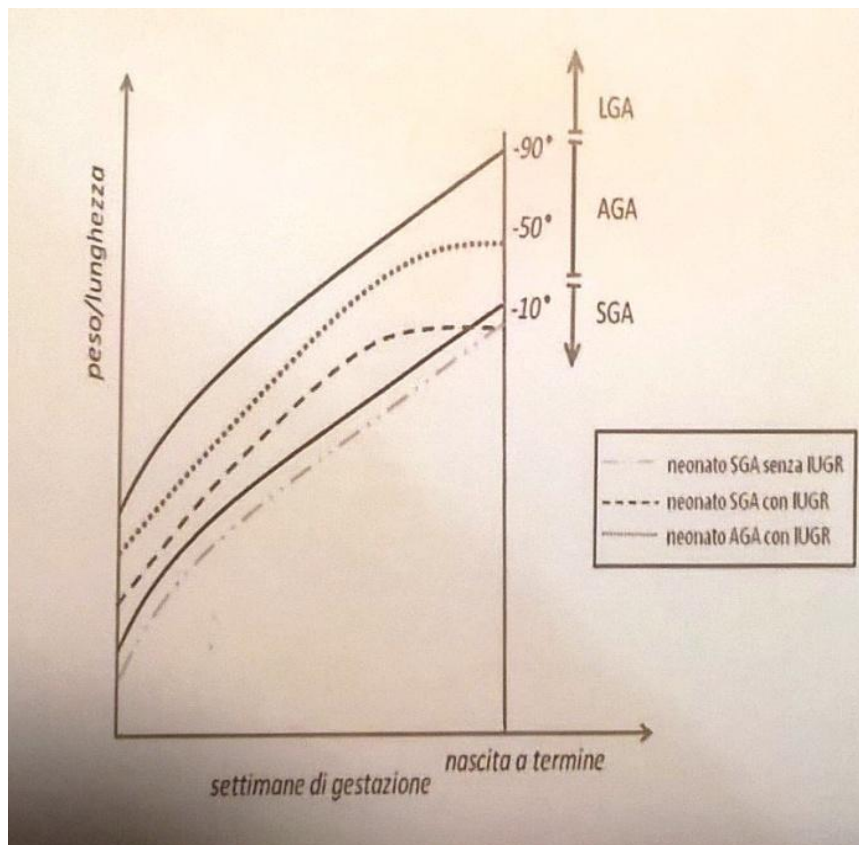


Figura 2: Il neonato SGA e la restrizione di crescita intrauterina (IUGR)

Per la definizione di IUGR è utile anche l'utilizzo della velocimetria doppler, che pone in evidenza alterazioni di flusso nella circolazione utero-placentare e feto-placentare.

24

I neonati con IUGR possono essere suddivisi: ²⁵

- Ridotta crescita *simmetrica*: peso, lunghezza e circonferenza cranica sono ugualmente interessati; presenta un esordio spesso più precoce (già nel primo trimestre) ed è associato a patologie che riducono notevolmente il numero delle cellule fetali, come condizioni ad eziologia cromosomica, genetica, malformativa, teratogena, infettiva o correlata a grave ipertensione materna. Di solito non è presente la *crescita di recupero* o *catch-up growth*;
- Ridotta crescita *asimmetrica*: relativa limitazione della crescita del cranio. Si associa ad esordio tardivo, ed è caratterizzato da conservazione dell'onda di velocità Doppler nei vasi carotidei; si associa a scarsa alimentazione materna oppure a vasculopatia materna (pre-eclampsia, ipertensione cronica) ad esordio

tardivo o recidivante. Questa volta è generalmente presente crescita di recupero.

26

Da un punto di vista epidemiologico, l'incidenza dello IUGR è del 3-4% nei paesi industrializzati, sale al 20-30% nei paesi del Terzo Mondo in associazione alla grave malnutrizione materna. I neonati SGA, sia pretermine che a termine hanno una mortalità perinatale aumentata da 5 a 20 volte rispetto ai neonati AGA, con disordini neurologici da 5 a 10 volte più frequenti.²⁷

E' difficile distinguere nettamente i fattori associati a prematurità da quelli associati a IUGR: esiste infatti una forte correlazione tra loro. Lo IUGR è associato a condizioni mediche che interferiscono con la circolazione e l'efficienza della placenta, con lo sviluppo o la crescita del feto, oppure con la salute generale e l'alimentazione della madre. Si possono riconoscere 3 macro-categorie:

- Fetali: anomalie cromosomiche (trisomie cromosomiche), infezioni fetali croniche (malattie da inclusioni citomegaliche, rosolia congenita, sifilide), anomalie congenite, radiazioni, gravidanza multipla, ipoplasia pancreatica, deficit di insulina (produzione o azione dell'insulina), deficit di insulin-like growth factor di tipo 1;
- Placentari: riduzione del peso e/o della cellularità placentari, riduzione dell'area di superficie, placentite dei villi (batterica, virale, parassitaria), infarto, tumore (corioangiomi, mola idatiforme), distacco di placenta, sindrome della trasfusione gemello-gemello;
- Materni: tossiemia, ipertensione e/o nefropatia, ipossiemia, malnutrizione, patologie croniche, anemia a cellule falciformi, farmaci (narcotici, alcol, sigarette, cocaina, antimetaboliti).

Lo IUGR può essere una normale risposta fetale a difetto di nutrizione o ossigenazione, pertanto, il problema non è tanto lo IUGR quanto piuttosto il rischio di malnutrizione fetale o ipossia. Analogamente alcuni parti avvengono prematuramente perché è necessario che il feto lasci al più presto un ambiente intrauterino potenzialmente pericoloso.

I neonati con IUGR possono presentare molte problematiche, specialmente se anche SGA e prematuri perché si somma anche l'im maturità degli organi, le complicanze di

eventuali terapie e le patologie che hanno determinato l'esordio prematuro del travaglio. Le complicanze principali dei neonati con IUGR sono:

- Morte fetale intrauterina: legata ad ipossia, acidosi, infezione, anomalie fetali;
- Asfissia perinatale: per la riduzione della perfusione utero-placentare durante il travaglio, con possibile ipossia-acidosi cronica e sindrome da aspirazione di meconio;
- Ipoglicemia: riduzione delle riserve tissutali di glicogeno, riduzione della gluconeogenesi, iperinsulinismo, aumento fabbisogno di glucosio in caso di ipossia, iponatriemia, encefalo di grosse dimensioni;
- Policitemia-iperviscosità: ipossia fetale con aumentata produzione di eritropoietina;
- Ridotto consumo di ossigeno/ipotermia;
- Dismorfismi: sindromi da anomalie, malattie cromosomiche-genetiche, infezioni del complesso TORCH.

Nei nati IUGR è importante valutare la crescita di recupero post-natale (o Catch-up growth) che sta ad indicare una fase di crescita caratterizzata da una velocità sopra la norma per età che dura almeno un anno, che segue un periodo transitorio di inibizione della crescita.

28

Si tratta di un processo fisiologico che si verifica nell'85-90% di questi bambini nei primi 4 anni di vita, anche se nella maggior parte dei casi si realizza nei primi 6-12 mesi ed è completo intorno ai due anni. Il catch up-growth porta quindi il 90% di questi neonati a raggiungere un'altezza normale da adulti.²⁹

In assenza di anomalie congenite, lesioni del sistema nervoso centrale, IUGR marcato, la crescita fisica dei neonati low birth weight tende ad essere simile a quella dei neonati a termine a partire dal secondo anno; essa si verifica precocemente nei prematuri di peso corporeo maggiore. Ma i soggetti very low birth weight possono non andare incontro a recupero della crescita, soprattutto se presentano gravi conseguenze croniche, apporto nutrizionale insufficiente o accudimento inadeguato (a partire dai 4 anni d'età può essere utile la terapia con ormone della crescita ricombinante umano).²⁵

Uno studio canadese del 2004 ha paragonato 37 neonati SGA e altrettanti AGA, nati in una mediana di età gestazionale di $26 \pm 1,2$ settimane, evidenziando come i neonati SGA avevano:

- ridotto catch-up growth nei primi due anni di vita, con un raggiungimento del range di normalità non prima dei 4 anni;
- riduzione di peso, lunghezza e circonferenza cranica a 5 anni (microcefalia 38% SGA e 16% AGA);
- aumentato rischio di deficit di sviluppo neurologico e ROP severa, soprattutto associate a microcefalia.³⁰

▪ RESTRIZIONE DI CRESCITA INTRAUTERINA: COMPLICANZE NELLO SVILUPPO

Negli ultimi decenni la sopravvivenza dei neonati SGA e IUGR è aumentata, ciò ha posto le basi per impostare un accurato follow-up per l'outcome a distanza. E' ormai accertato che queste condizioni sono strettamente correlate con la comparsa di malattie cardiovascolari, osteoporosi e diabete mellito di tipo 2; viene colpita anche la sfera cognitiva, con disturbi dell'apprendimento e dell'intelletto; infine è riportato anche un peggior outcome metabolico.³¹

Tipiche le alterazioni cardiovascolari, in particolare nel neonato con IUGR: nella condizione di ipossia cronica e deficit nell'apporto di nutrienti, il feto va incontro a modifiche emodinamiche, in parte considerabili adattamenti all'ambiente intrauterino sub-ottimale. Se da un lato questi adattamenti sono fondamentali per garantire l'ossigenazione agli organi nobili come encefalo, cuore e ghiandole surrenali, dall'altro causano un alterato sviluppo dell'apparato cardiovascolare e possibile comparsa di complicanze.³²

Quello descritto è il fenomeno del "*brain sparing*" (BSE), meccanismo di compenso per il quale l'ossigenazione degli organi vitali del feto viene preservata mediante un aumento del flusso sanguigno nei distretti nobili. Uno studio ha valutato l'impiego della flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale e cerebrale media come indice precoce di sofferenza ipossica fetale e la presenza di complicanze neurologiche associate, evidenziate all'espletamento del parto. I risultati ottenuti hanno dimostrato che la persistenza di una risposta adattativa del tipo BSE consente una condotta di attesa per attuare le terapie preventive della prematurità/immatùrità, mentre la perdita del BSE è stata seguita da un outcome neonatale sfavorevole ed è verosimile che la posticipazione del parto si sarebbe risolta in un aggravamento della prognosi.³³

Sono considerati fattori di rischio per un peggior outcome neurologico una ridotta crescita della lunghezza e della circonferenza cranica (si associa infatti a microcefalia) con alto rischio di stroke precoce; si suggerisce un precoce utilizzo (verso i 2-4 anni) di GH alla dose di 35-70 microgrammi/kg di pc.²⁹

Anche l'outcome metabolico deve essere monitorizzato nei neonati pretermine e nel 2013 uno studio Inglese ha reclutato 247 bambini di età tra 9-13 anni, nati pretermine (sotto le 34 settimane di età gestazionale), e ha iniziato a valutare la crescita, la composizione corporea (DXA), la pressione sanguigna e le funzioni metaboliche (in particolare insulina resistenza e profilo lipidico).³⁴

Molto importante l'insulino-resistenza, conseguenza di un ambiente intrauterino sfavorevole: questa aumenta mentre diminuisce la secrezione di insulina, ne consegue iperglicemia che ha effetto neuro-protettivo. Questo però si traduce in un aumentato rischio di sviluppare in seguito sindrome metabolica (insulino-resistenza, iperinsulinemia, alterata tolleranza ai carboidrati o franco diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa e obesità).³⁵

La review del 2008 ha concluso che il basso peso alla nascita e il ridotto catch-up growth correlano con l'aumento di probabilità di sviluppo di sindrome metabolica.³⁶

❖ LA MEDICINA PRECONCEZIONALE

Nonostante la dichiarata programmazione delle nascite, il 60% circa delle gravidanze insorge inaspettatamente. Troppo spesso è difficile individuare correttamente il periodo preconcezionale e molte donne si rivolgono al medico di medicina generale (MMG) o al ginecologo appena scoperta la gravidanza.

Definita una volta visita prematrimoniale (termine ovviamente caduto fuori uso per l'evoluzione della società che non collega necessariamente più la procreazione al matrimonio), la consulenza preconcezionale è meglio conosciuta con il termine counseling preconcezionale (CP). Rappresenta un momento in cui si realizzano interventi che mirano a identificare e modificare i rischi per la salute, in particolare per quella riproduttiva. Lo scambio comunicativo che si realizza tra il professionista sanitario e la donna (o la coppia) è caratterizzato, dopo aver valutato i rischi cui è esposta, dalla proposta di cambiamento possibile verso un maggior benessere. Offrire il CP significa quindi entrare strategicamente nei meccanismi decisionali delle persone, aiutandole a esplorare i problemi e a concordare modalità adeguate per affrontare i cambiamenti possibili in favore della propria salute riproduttiva. Il CP contiene due elementi: il primo di promozione della salute in generale, con particolare attenzione alla salute riproduttiva, il secondo di identificazione e gestione dei rischi che possono influenzare il buon esito della gravidanza e la salute infantile.

La promozione della salute, rivolta a tutte le coppie in età fertile, rappresenta un momento per facilitare cambiamenti possibili degli stili di vita (fumo, alcol, controllo del peso) orientando la coppia ed in particolare la donna verso un maggior benessere, in generale e in particolare in vista di una possibile gravidanza.

Se la coppia realizza un rigoroso controllo della fertilità, sicuramente efficace, non è ancora il periodo adatto ad eseguire un CP completo. Può essere utile un bilancio di salute generale, con particolare riferimento alla salute riproduttiva ed attenzione ad eventuali modifiche dello stile di vita. Se invece la coppia adotta un controllo della fertilità blando, non rigoroso e quindi di dubbia efficacia, è necessario far comprendere che la gravidanza può iniziare in un qualsiasi momento ed è il momento adatto per eseguire il CP. Quando la coppia desidera un bambino a breve scadenza, questo sarà il momento ideale per attuare il CP.

Nella Figura 2 si mette in evidenza che tra il momento del concepimento e quindi l'inizio dello sviluppo embrionale e il riconoscimento della gravidanza trascorrono minimo 3 settimane, in media 5. Queste sono le più importanti per la formazione degli organi e quindi di eventuali malformazioni o alterazioni dello stato di salute del futuro bambino.



Figura 3: Quando eseguire il counseling preconcezionale ³⁷

Per esempio il processo di chiusura del palato primario, da cui può originare la labio-palatoschisi termina al 36° giorno dopo il concepimento, ovvero all'inizio dell'8a settimana quando la maggioranza delle donne non ha ancora eseguito la prima visita ostetrica. Qualsiasi intervento che promuova la salute del futuro bambino può risultare quindi del tutto tardivo: solo le azioni preventive prima del concepimento assicurano un margine di successo.

³⁷

"Prima della Gravidanza" è un progetto che prende vita da "Pensiamoci prima" ³⁸, un'iniziativa che gli esperti di ICBD (organizzazione non profit ICBD -Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity) hanno realizzato negli ultimi anni con il contributo del CCM - Centro Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie del Ministero della Salute. Esso riconosce i principali fattori di rischio per la riproduzione e traccia una linea guida per la loro prevenzione nel cosiddetto "Decalogo della futura mamma".

1. *Programmazione della gravidanza*: decidere con responsabilità il momento più adatto per avere un figlio è un atto d'amore nei confronti del nascituro. Lo stato di salute della madre, il suo benessere e i suoi comportamenti influiscono sulla salute del figlio e deve assolutamente tenere presente che la fertilità e gli esiti di gravidanza sono migliori prima dei 35 anni e che dal momento in cui decide di rimanere incinta a quando si verificherà il concepimento normalmente trascorrono 6 mesi;
2. *Acido folico*: appena si comincia a pensare ad un bambino è vivamente consigliato iniziare ad assumere la vitamina "acido folico" (0,4 mg al giorno, regolarmente) perché riduce il rischio del 50% di malformazioni del tubo neurale, che si verificano nei primi giorni dopo il concepimento. Può essere assunto regolarmente per mesi senza nessuna conseguenza. Importante anche l'assunzione di vitamina D e calcio (per la mineralizzazione ossea del feto) e di iodio (per la produzione di ormoni tiroidei materni e fetali, la cui carenza può dare gravi deficit neurologici);
3. *Alimentazione mediterranea*: una buona alimentazione prima del concepimento aumenta la possibilità di rimanere incinta e la frequenza di neonati sani. Si compone di 5-6 porzioni al giorno tra frutta e verdura, ricca di cereali e legumi, 2-3 porzioni di pesce alla settimana, pochi zuccheri, poca carne rossa e pochi cibi grassi;
4. *Peso corporeo ed esercizio fisico*: controllare regolarmente l'indice di massa corporea (peso in KG diviso l'altezza in metri al quadrato). L'essere in sovrappeso o sottopeso va corretto prima della gravidanza con l'aiuto di uno specialista, ed è pericoloso sia per la salute della donna, ma che per quello del neonato per il maggior rischio di malformazioni, prematurità e natimortalità;
5. *Bevande alcoliche, fumo, stupefacenti*: vanno obbligatoriamente eliminati sin dal momento in cui si programma la gravidanza. Anche il fumo passivo può essere nocivo. Sono fortemente correlati con patologie della placenta, rottura prematura delle membrane, prematurità, IUGR, mortalità perinatale;
6. *Farmaci ed agenti chimici*: per precauzione non assumere farmaci se non dietro consiglio del medico. Non avere contatti con i pesticidi;
7. *Vaccinazioni e norme igieniche*: controllare con il medico le vaccinazioni effettuate, in particolare rosolia, varicella, epatite B e pertosse, e se necessario eseguire l'esame del sangue per valutare di essere protetti contro rosolia e

varicella; se non si è protetti è necessaria l'immediata vaccinazione. Controllare anche se si è protetti contro la toxoplasmosi, in caso contrario è opportuno seguire alcune norme igieniche per ridurre la possibilità di contrarre l'infezione durante la gravidanza (non mangiare carne poco cotta e insaccati, lavare la verdura, usare guanti in caso di giardinaggio o pulizia della lettiera del gatto;

8. *Malattie sessualmente trasmissibili*: controllare se c'è positività alla sifilide e all'HIV o se portatrice dell'infezione di clamidia, e nel caso iniziare subito la terapia;
9. *Precedenti gravidanze e malattie della futura mamma*: se ci sono già stati due o più aborti spontanei, o bambini prematuri, o conoscenza di patologie materne come diabete, epilessia, malattie della tiroide, ipertensione, asma, malattie reumatiche, è necessario un accurato controllo e adattamento della terapia: ad esempio nell'epilessia il valproato e la carbamazepina con i più a rischio di dare spina bifida; il diabete si associa ad aborto spontaneo, gravidanza ectopica e malformazioni fetali; la non terapia dell'ipertensione porta a pre-eclampsia, IUGR e distacco di placenta; in caso di ipertiroidismo materno sostituire nel primo trimestre il metimazolo con il propiltiouracile perché ha meno effetti sull'organogenesi;
10. *Malattie genetiche*: per valutare se si è portatori di talassemia è necessario prima un emocromo, poi eventualmente altri esami di approfondimento; valutare con il medico la possibilità di essere portatori del gene della fibrosi cistica. Valutare se ci sono, o vi sono state, malattie genetiche in famiglia, sia materna che paterna, che richiedono visite o esami particolari. ³⁹

❖ **IL BAMBINO NATO PREMATURO**

➤ **IL MANIFESTO DEI DIRITTI DEL NEONATO PREMATURO**

Il 21 Dicembre 2010 il Senato della Repubblica Italiana ha approvato “Il manifesto dei diritti del neonato prematuro” con l’intento di far riconoscere alle istituzioni i diritti primordiali del bambino che deve essere considerato una persona e deve poter usufruire alla nascita, prima e dopo di essa di tutto il sistema assistenziale di cui ha bisogno, compreso il supporto professionale dei medici e assistenti e della famiglia. Negli articoli è inoltre stabilito che hanno il diritto ad avere ogni trattamento congruo al proprio stato di salute, terapie per alleviare il dolore e cure compassionevoli in fase terminale.

L’articolo 1 recita “Il neonato prematuro deve, per diritto positivo, essere considerato una persona”.⁴⁰

➤ INTRODUZIONE

La nascita pretermine impedisce a molti organi ed apparati di raggiungere la maturità fisiologica e tutte le competenze atte ad affrontare l'ambiente extra-uterino, perciò l'accudimento del neonato è diverso rispetto al nato a termine e deve essere intrapreso prima possibile.

Il termine prematurità è molto generico e si riferisce a tutte le condizioni che indichino una nascita avvenuta prima del termine completo della 37^a settimana di gestazione, e cioè prima del 259° giorno, a partire dalla comparsa dell'ultimo ciclo mestruale.

I nati pretermine sono ulteriormente classificati come:

- *Estremamente pretermine*: età gestazionale inferiore alle 27 settimane complete (le 25 settimane sono considerate i confini della sopravvivenza);
- *Molto pretermine*: tra la 28° e la 31° settimana completa;
- *Moderatamente pretermine*: tra la 32° e la 34° settimana completa;
- *Late preterm* (quasi a termine): tra la 35° e la 36° settimana completa. Nonostante nasca nelle due ultime settimane che precedono la soglia della maturità, è ancora esposto a rischi perinatali maggiori rispetto al nato a termine.

Vengono inoltre suddivisi in base al peso neonatale in:

- LBW (*low birth weight*): peso tra 1501 e 2500 grammi;
- VLBW (*very low birth weight*): peso tra 1001 e 1500 grammi;
- ELBW (*extremely low birth weight*): peso al di sotto di 1000 grammi.

Infine si definisce neonato di peso incredibilmente basso (*incredibly low birth weight*), per sottolineare l'alto tasso di mortalità, se di peso inferiore a 750 grammi.⁴⁰

➤ INCIDENZA E MORTALITA'

Attualmente le nascite pretermine in Italia rappresentano il 6,9 per cento della natalità totale, riferita ai nati vivi. Tra i 40 mila bambini nati ogni anno prima della 37° settimana di gestazione, 5.600 presentano un peso corporeo alla nascita inferiore a 1.500 grammi e devono essere assistiti in maniera particolare, per incidere in misura determinante sull'andamento della mortalità nel primo mese di vita. Un'altra categoria a rischio elevato è quella dei gemelli, soprattutto in caso di gravidanza trigemina.

A fronte degli indubbi progressi fatti e dei successi ottenuti nell'area materno-infantile, la prevalenza delle nascite pretermine non mostra alcuna tendenza alla riduzione nel tempo, anche per l'insorgenza di condizioni materne e gravidiche nuove: la fecondità delle donne in età più avanzata, l'offerta dei percorsi della procreazione medicalmente assistita (PMA) e i moderni trattamenti di malattie materne, un tempo ritenute incompatibili con la gestazione. Le PMA in particolare comportano quasi sempre il trasferimento in utero di più di un ovulo fecondato, fatto che comporta il raggiungimento di un tasso di natalità gemellare prossimo al 50 per cento. Per contro, la percentuale delle gravidanze gemellari naturali non supera l'1 per cento.

Si deve infine tener presente che la patologia dei nati pretermine contribuisce in misura superiore al 90 per cento al tasso di mortalità infantile, cioè dei soggetti deceduti nel primo anno di vita, ma i suoi effetti negativi hanno ricadute che possono andare ben al di là di questo periodo. Infatti, ancor oggi si registrano percentuali di grave disabilità di origine perinatale, oscillanti tra lo 0,2 e lo 0,5 per cento dei nati vivi; anche le forme meno gravi comportano un impegno di risorse umane ed economiche di entità rilevante, tanto per la famiglia che per la società.⁴⁰

Per quanto riguarda la mortalità, un recente studio terminato nel 2013, chiamato Progetto EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) e condotto in 11 paesi europei, tra i quali l'Italia, ha concluso che, nonostante la nascita prematura sia ancora causa di circa la metà delle morti infantili, la sopravvivenza dei nati altamente pretermine è stata dell'86.3%, con un significativo miglioramento (+5.8%) rispetto a quanto rilevato da uno studio simile realizzato in Lazio, Marche e Toscana nel 2003-2004 (80.5%). In particolare, tra i bambini nati tra la 24esima e la 25esima settimana la sopravvivenza è passata dal 40% al 50%, per quelli nati tra la 26esima e la 27esima è salita dal 71% al 87%. Dalla 28esima settimana in avanti la sopravvivenza era comunque già superiore al 90%.⁴¹

Negli ultimi anni quindi i reparti di Neonatologia hanno concentrato tutti gli sforzi nei confronti dei neonati VLBW e ELBW, la cui prevalenza nei confronti dei nati vivi è rispettivamente di 2-3% e 1%.⁴²

Come già accennato la mortalità si è nettamente ridotta ed è destinata a ridursi ulteriormente nei prossimi anni, ma questi bambini potrebbero essere poi destinati all'insorgenza di problematiche di tipo pediatrico ed auxologico, sequele neurosensoriali o comportamentali a breve e/o a lungo termine. Questo è il motivo per cui la creazione di programmi di follow-up è obbligatoria nei bambini a rischio per offrire loro un supporto in grado di minimizzare l'impatto della prematurità sul loro sviluppo neurologico.⁴³

Le alterazioni neurologiche del neonato pretermine sono classificabili in:

- *Disabilità maggiori*: il prematuro è fortemente a rischio di sviluppare danno cerebrale ipossico-ischemico-emorragico che può esitare in alterazioni dello sviluppo neurologico con comparsa di *paralisi cerebrale infantile* che si presenta nel 15% dei neonati VLBW e addirittura nel 25% dei ELBW; possono inoltre sviluppare *retinopatia del prematuro* con possibile cecità (2-4% degli ELBW); infine ipoacusie gravi: il *Victorian Infant Collaborative Study Group* in Australia riporta che il 2% dei ELBW con età gestazionale tra 24 e 26 settimane richiede sussidio acustico per sordità neurosensoriale.⁴⁴
- *Disabilità minori*: spesso non esiste un correlato anatomico di tipo lesionale; spesso ad esordio tardivo, ma vanno comunque inquadrare per fornire strumenti validi al bambino e alla famiglia. Tra queste alterazioni è particolare l'associazione con la sindrome di iperattività e deficit d'attenzione (ADHD), oltre a difficoltà emotive e relazionali.⁹ Possibile anche il coinvolgimento dell'organizzazione percettiva, dell'analisi e dell'integrazione spaziale, della discriminazione e dell'associazione visiva e coordinazione visuospaziale.⁴⁵

In particolare uno studio recentissimo di Gennaio 2016 ha concluso che l'alterazione della crescita fetale e la nascita pretermine possono giocare un ruolo causale nello sviluppo delle difficoltà di attenzione durante l'infanzia.⁴⁶

E' quindi comprensibile il timore che l'aumentata sopravvivenza dei neonati prematuri possa portare a sequele neurosensoriali severe nel futuro, per fortuna recenti e numerosi studi hanno dimostrato che la prevalenza di paralisi cerebrale nei bambini VLBW e ELBW si è ridotta, con implicazioni importanti per i bambini stessi, ma anche per i genitori, i servizi sanitari e la società.⁴⁷

➤ FATTORI CORRELATI AL PARTO PREMATURO ⁴⁸

Il parto pretermine è quasi sempre interpretabile come condizione patologica ad eziologia multifattoriale, con componenti materne, fetali o collegate con gli annessi fetali. Nei $\frac{3}{4}$ dei casi iniziano spontaneamente in situazioni indesiderate dopo un episodio idiopatico di minaccia di parto pretermine, dopo rottura prematura delle membrane, in associazione con un episodio infettivo, in associazione con beanza cervicale o altri meno comuni; nel rimanente gruppo inizia spontaneamente ma è un beneficio è una situazione del tutto indifferente, mentre altre volte è volontariamente provocato dal medico.

Si riconoscono quindi due gruppi di parti pretermine:

- *Parto pretermine spontaneo (o indesiderato)*: in questo caso dobbiamo prevenire o frenare il parto pretermine in quanto tale;
- *Parto pretermine indicato (o provocato)*: in questo caso dovremmo prevenire o curare le condizioni che rendono auspicabile il parto pretermine, essendo questo comunque una soluzione di ripiego in mancanza di meglio.

Per i parti pretermine spontanei sono stati evidenziati tantissimi fattori di rischio, a loro volta suddivisi in maggiori e minori:

- **Maggiori**: dilatazione cervicale superiore ad un centimetro e raccorciamento del collo uterino a meno di un centimetro a 32 settimane di AG; tossicodipendenza nel corso della gravidanza; anamnesi di due aborti tardivi; anamnesi di precedenti parti pretermine (il rischio aumenta del 50%);
- **Minori**: anamnesi di un aborto tardivo; anamnesi di due aborti precoci; malattia febbrile durante la gravidanza; fumo di oltre 10 sigarette al giorno durante la gravidanza.

Nonostante questi abbiano una fondata base epidemiologica, nella metà dei parti pretermine comunque non si evidenziano fattori di rischio.

Attualmente stanno assumendo sempre più importanza gli esiti della conizzazione ed anche interventi simili sul collo dell'utero. ⁴⁹

Uno studio del 2005 (e non solo questo) mette in risalto altri fattori come le caratteristiche ambientali (abitazione malsana, attività lavorativa insalubre), atteggiamenti personali (incuria per la propria salute, eccessi nel consumo alimentare o di bevande, stile di vita trasgressivo) o condizioni socioeconomiche disagiate; la razza nera ha un rischio 3 volte

maggiore di parto pretermine sotto le 32 settimane; inoltre, il rilevamento della *fibronectina fetale* (componente della matrice extracellulare a livello della giunzione corio-deciduale) nelle secrezioni cervico-vaginali e la valutazione ultrasonografica della cervice uterina sono emersi come potenzialmente utili nella definizione del profilo di rischio. Tuttavia, i dati relativi a sensibilità e specificità di questi fattori non sono risultati finora abbastanza significativi da poterli utilizzare nello screening della popolazione ostetrica a basso rischio.

50

Recenti studi hanno correlato il parto pretermine alla componente ereditaria ⁵¹; invece una modesta obesità materna antecedente alla gravidanza sembra esercitare un ruolo protettivo verso il parto pretermine ⁵², mentre un insufficiente aumento ponderale nella gravidanza in atto aumenta il rischio di parto pretermine. ⁵³

Sono invece considerate cause di parto pretermine spontaneo:

- Materne: malformazioni uterine, beanza cervicale, fibromi uterini, infezioni cervicovaginali (come *Listeria monocytogenes*), traumi contusivi violenti su addome;
- Fetali: gravidanza multipla (circa il 15% dei parti prematuri), situazione trasversa, alcune malformazioni, la morte fetale già avvenuta;
- Placentari e/o dipendenti da altri annessi fetali: polidramnios, placenta previa, rottura prematura delle membrane (PROM).

Per quanto concerne i parti pretermine indotti le principali indicazioni per le quali sorge l'indicazione ad interrompere la gravidanza sono:

- Materne: gravi malattie generali (diabete, nefropatie) non curate o curate infruttuosamente; gestosi ribelle al trattamento e condizioni di insufficienza placentare; alloimmunizzazione materno-fetale; anamnesi di morte fetale inspiegata dopo le 32 settimane in una precedente gravidanza;
- Fetali: sofferenza fetale acuta o cronica; arresto dell'accrescimento (IUGR); fetopatie malformative gravi che potrebbero provocare morte endouterina o tali da far prevedere una tendenza ad aggravarsi al punto di non essere più curabili dopo la nascita;
- Placentari e/o dipendenti da altri annessi: distacco di placenta normalmente inserita; polidramnios e oligoidramnios; soprattutto in molti casi di PROM (da soli sono circa il 25-30%).

Ogni condizione non è indicazione tassativa a provocare l'interruzione della gravidanza, ma deve essere valutato caso per caso, cercando, soprattutto se sotto le 32 settimane, di procrastinare il parto per guadagnare qualche piccolo progresso in termini di maturità fetale.

Ai fini della sopravvivenza se il parto pretermine è spontaneo le condizioni del feto sono di solito buone, almeno fino al momento in cui si verifica la minaccia del parto pretermine, mentre in quello indotto, salvo le condizioni di grande prematurità, il bilancio dei rischi fetonatali è spostato a favore della nascita anticipata, che consente migliori probabilità di sopravvivenza e di salute.

Indipendentemente dalla classificazione e dalle cause, il risultato finale è l'attivazione di meccanismi comuni a tutti. Per fare un esempio prendiamo in considerazione le infezioni corioamniotiche e deciduali: di solito si verificano per via ascendente e molte volte partono da un'infezione cervico-vaginale. Rappresentano circa il 40% di tutti i parti prematuri, anche se tale dato è sottostimato perché le metodiche diagnostiche (coltura del liquido amniotico) risultano spesso inadeguate. Sembra che il microrganismo più frequentemente coinvolto sia il *Mycoplasma*.⁵⁴ L'infezione della decidua, del corion, dell'amnios e della cavità amniotica stimola la produzione di citochine proinfiammatorie da parte dei macrofagi presenti nella decidua e nel corion (soprattutto interleuchina 1 e il TNF) che a loro volta attivano la produzione di prostaglandine, leucotrieni ed endotelina. L'effetto è amplificato da interleuchina 6, la cui produzione da parte di decidua e corion è intensificata dall'azione dell'interleuchina 1 e del TNF. Le citochine proinfiammatorie favoriscono l'espressione di enzimi proteolitici da parte dei medesimi tessuti, quali le proteasi attive sul collagene (collagenasi) e la produzione di interleuchina 8 che a sua volta determina il richiamo di granulociti neutrofili: questi immettono nell'ambiente circostante un potente enzima proteolitico sulla matrice extracellulare, l'elastasi. Collagenasi ed elastasi inducono la trasformazione strutturale del collo uterino che consente il parto (maturazione cervicale) e facilitano la separazione del corion dalla decidua, infine disgregano l'architettura delle membrane amniocoriali favorendone la spontanea rottura.

▪ PRE-ECLAMPSIA E PARTO PRETERMINE INDOTTO ⁵⁵

La pre-eclampsia, anche definita Gestosi EPH (Edema, Proteinuria, Hypertension), è una sindrome caratterizzata dalla comparsa, nella seconda metà della gravidanza (si definisce anche gestosi del terzo trimestre), di *edemi*, *proteinuria* ed *ipertensione*.

Gli edemi sono espressione di abnorme ritenzione idrica e dobbiamo porre attenzione ad aumento ponderale superiore a 500 grammi/settimana dopo la 20° settimana di gestazione; la proteinuria deve essere uguale o superiore a 0,5 g/1000 ml di urina; la pressione arteriosa uguale o superiore a 140/90 mmHg.

In Italia la frequenza di gravidanze complicate da Ipertensione Arteriosa varia dal 5 al 7 % con una incidenza di preeclampsia del 1-2 % sul totale delle gravide e del 20-25 % sul totale delle gravide ipertese. Questo riconoscimento che la preeclampsia può comportare, oltre al rialzo pressorio ed alla comparsa di proteinuria, l'interessamento di più organi e sistemi, è molto importante. Infatti mentre in alcuni casi la progressione della patologia è lenta e si mantiene su valori clinicamente controllabili, in altri casi la malattia procede in maniera molto rapida passando da forme lievi a severe, nel giro di pochi giorni o di poche ore. Quindi la preeclampsia dovrebbe essere “ overdiagnosed ” perché uno dei maggiori scopi nel trattamento di questa sindrome è la prevenzione della morbosità e mortalità sia materna che perinatale, primariamente attraverso la scelta più appropriata del timing del parto: il parto indotto tempestivamente è oggi ritenuto l'unica terapia veramente efficace.

E' quindi importante identificare e riconoscere i fattori di rischio:

1) Pre-concezionali e/o legati a problematiche croniche materne:

- Storia di pregressa pre-eclampsia, storia familiare, età materna avanzata
- Ipertensione cronica, malattie renali, obesità, insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 1 o diabete gestazionale; disordini della coagulazione come resistenza alla proteina C attivata (fattore V di Leiden), deficit fattore S; iperomocisteinemia, anticorpi anti-fosfolipidi;
- Fattori esterni: fumo di sigaretta, stress;

2) Legati alla gravidanza:

- Gravidanze multiple, idrope fetale, anomalie strutturali congenite, anomalie cromosomiche, mola idatiforme.⁵⁶

Lo studio “Pre-eclampsia” del Professore Baha Sibai⁵⁷, ha riportato le complicanze neonatali più importanti e le percentuali di comparsa:

- Parto pretermine indotto (15-67%);
- Restrizione di crescita intrauterina (10-25%) per l’insufficienza utero-placentare;
- Danno neurologico ipossico (<1%);
- Aumento della mortalità cardiovascolare in età adulta;
- Morte perinatale (1-2%)

Però gli esiti postnatali migliorano notevolmente se riusciamo ad aspettare almeno le 34 settimane.

▪ IUGR E PARTO PRETERMINE INDOTTO

Nel caso di IUGR la decisione di anticipare il parto viene presa per motivazioni fetali, in quanto la permanenza in utero potrebbe provocare nel feto sequele ipossiche neurologiche o addirittura portare alla morte intrauterina. La maturità fetale e l’epoca gestazionale vengono prese in considerazione per la scelta dell’anticipazione, ma nei casi veramente gravi di restrizione di crescita fetale si decide di intervenire indipendentemente da tali fattori.

All’ostetrico che deve gestire il parto nel feto affetto da IUGR si pongono quindi due ordini di interrogativi: 1) E’ meglio ritardare il parto per favorire la maturità del feto, con il rischio di aumentare le probabilità di morte endouterina e di danni cerebrali da ipossia o è preferibile espletare immediatamente il parto per sottrarre il feto ad un ambiente intrauterino sfavorevole, esponendolo però a tutti i rischi della prematurità? 2) Bisogna procedere a un taglio cesareo elettivo per evitare al feto lo stress del travaglio e programmare al meglio l’assistenza neonatale oppure vi è spazio per un tentativo di induzione del travaglio in casi a basso rischio di sofferenza fetale, per evitare alla madre i rischi del taglio cesareo ?

In linea di massima e pur con tutte le dovute eccezioni legate alla peculiarità dei singoli casi, la maggior parte degli autori ritiene che in caso di IUGR l’induzione sia proponibile dopo la 34° settimana in presenza di arresto della crescita, oligoidramnios marcato o gravi patologie materne associate, alle seguenti condizioni:

- 1) assenza di alterazioni flussimetriche o presenza di alterazioni lievi del Doppler ombelicale con normale flussimetria del dotto venoso;
- 2) profilo biofisico fetale nella norma;
- 3) reattività del NST ed eventualmente del SST.⁵⁸

L'età gestazionale condiziona l'esito del parto, come dimostrato dall'EPICure study, in cui il 44% dei bambini nati a 25 settimane di gestazione è sopravvissuto, mentre i parti avvenuti a 22 settimane di gestazione sono nella quasi totalità esitati in una morte neonatale.

▪ PROM E PARTO PRETERMINE INDOTTO⁵⁹

Si definisce rottura prematura delle membrane quella che avviene prima che la dilatazione della bocca uterina durante il travaglio di parto sia completa o quasi. La rottura può essere spontanea o provocata in modo artificiale (in questo caso è più corretto parlare di amnioressi).

Ai fini del rischio fetale e neonatale va distinta la PROM se a termine, ossia al compimento della 37° settimana di gestazione, o se pretermine, cioè prima della 37°.

La frequenza italiana è di circa il 10% di tutte le gravidanze: l'80% si collocano a termine, il restante 20% si verificano prima.

Le cause di PROM sono molteplici, ma si pensa che il ruolo chiave sia svolto da infezioni vaginali ed urinarie, per diffusione di agenti infettivi per via ascendente. Fattori di rischio sono l'incontinenza cervicale, pregressa PROM, polidramnios, gravidanza multipla, amniocentesi o altre manovre invasive.

Nel caso della PROM, una complicazione che è alla base di quasi la metà dei parti prematuri, la decisione di anticipare il parto viene presa generalmente per ridurre il rischio di complicazioni infettive materne e fetali e, in linea di massima, in questi casi l'induzione del travaglio è preferita al taglio cesareo elettivo. Vari studi randomizzati hanno dimostrato che comunque che prima della 34° settimana di età gestazionale una condotta di attesa è preferibile rispetto all'espletamento immediato del parto, in quanto consente di ridurre gli esiti negativi postnatali, anche se può aumentare l'incidenza di infezioni materne e/o fetali. Dopo tale epoca invece quasi tutti gli autori concordano sul fatto che è preferibile l'espletamento del parto all'attesa e che l'induzione del travaglio è una opzione proponibile

in assenza di altre indicazioni ad un taglio cesareo. Naturalmente, come per le gravidanze a termine, occorre adottare tutte le misure opportune per la profilassi delle infezioni neonatali, in particolare da streptococco beta-emolitico.⁵⁸

La prevenzione della PROM, un evento irreversibile una volta verificatosi, parte dalla prevenzione delle infezioni vaginali ed urinarie. E' utile curare la regolarità intestinale, infatti la stipsi o la diarrea si associano ad un aumentato passaggio di germi di origine intestinale verso l'apparato genitourinario, per contiguità. Il riscontro di perdite vaginali di colore o odore insolito deve essere riportato al medico, così come eventuali fastidi urinari. E' fondamentale bere abbondantemente in gravidanza. Queste norme aiutano a diminuire il rischio di eventi infettivi.⁶⁰

➤ ASPETTO CLINICO DEL NEONATO PRETERMINE ⁶¹

Il neonato prematuro si presenta con parametri auxologici inferiori rispetto al neonato a termine, proporzionali rispetto all'età gestazionale, a meno che non ci sia stata restrizione di crescita intrauterina. Il calo ponderale fisiologico tende ad essere più spiccato che nel neonato a termine, anche perché il contenuto idrico corporeo alla nascita è ancor più alto che in quest'ultimo. In passato, quando l'alimentazione iniziava tardivamente, si arrivava anche a perdere il 15-20%, oggi, intervenendo subito, si cerca di non superare il 10%.

L'atteggiamento di questi individui è vario a seconda del grado di prematurità, ma generalmente il normale atteggiamento in flessione del neonato a termine è poco evidente o addirittura mancante: gli arti superiori giacciono inerti, estesi ai lati del tronco, con le mani aperte, e gli arti inferiori sono in flessione ma fortemente abdotti.

La reattività è minore rispetto al bambino a termine; dobbiamo ricercare i vari riflessi arcaici fisiologici, la cui assenza indica immaturità o sofferenza del sistema nervoso centrale: sono tipicamente presenti ma evidenziabili con estrema difficoltà. Stesso discorso per i General Movements.

La vernice caseosa è molto scarsa se nati molto prematuramente (si inizia a depositare solo a partire dal V mese di vita intrauterina), mentre è abbondante successivamente (ancora di più rispetto ai pretermine perché poi tende a passare nel liquido amniotico). La cute è sottile, delicata, traslucida, maggiormente eritrosica, spesso marezzata e frequentemente subedematosa.

L'ittero fisiologico è costante, più precoce, più intenso e più duraturo che nel neonato a termine, per una maggiore immaturità epatica; quasi sempre necessita di fototerapia.

La frequenza cardiaca può essere più elevata di quella del neonato a termine, intorno a 160-180 battiti/minuto. Il respiro alla nascita è ritardato per l'immaturità dei centri bulbari, spasmodico (gaspings), irregolare, aritmico, talora periodico. Possibili episodi di apnea da insufficiente drive centrale e ridotta risposta all'aumento di CO₂ nel sangue. La tachipnea è il primo segno di patologia respiratoria, come meccanismo di compenso per mantenere la ventilazione alveolare e gli scambi gassosi.

La termoregolazione è alterata e insufficiente e va incontro ad ipotermia con facilità: la prevenzione dell'ipotermia inizia subito in sala parto con panni caldi e una fonte di calore radiante, segue il posizionamento in un'incubatrice con temperatura ed umidità adeguate. ⁷

➤ **PROBLEMATICHE DI PIU' FREQUENTE RISCONTRO NEL NEONATO PRETERMINE**

Le principali patologie della prematurità sono secondarie alla difficoltosa transizione dalla vita intrauterina alla vita extrauterina a causa dell'immaturità degli organi ed apparati.

45

Negli ultimi anni si è comunque registrato un significativo aumento della sopravvivenza di tali neonati, ciò è dovuto al miglioramento delle cure ostetriche e neonatali (per esempio l'introduzione della profilassi steroidea e della terapia con surfattante) e alle nuove tecnologie. L'età gestazionale e il peso sono le variabili che influenzano maggiormente la probabilità di sopravvivenza.

Il rapporto ISTISAN 2011 ha calcolato una mortalità al di sopra dell'80% se l'età gestazionale è <24 settimane, mentre scende sotto il 5% una volta superate le 31 settimane. Per quanto riguarda il peso la mortalità sale oltre il 75% se <501 grammi, scende <5% se oltre i 1250 grammi di peso.

Altro problema sono le patologie che si possono manifestare nel neonato pretermine (proprio a causa dello scarso sviluppo anatomico-funzionale degli organi in modo inversamente proporzionale all'età gestazionale), le quali possono essere suddivise in *a breve termine* (che si manifestano durante la degenza e possono essere suddivise in base all'apparato coinvolto) e *a lungo termine* (come le disabilità neurologiche, che però saranno evidenti solo con l'accrescimento).

Le problematiche più frequenti sono:

- *Respiratorie*: Sindrome da distress respiratorio (ARSD o malattia delle membrane ialine); Displasia broncopolmonare; Apnee;
- *Cardiovascolari*: Pervietà del dotto arterioso; Bradicardia con apnea;
- *Ematologici*: Anemia;
- *Gastrointestinali*: Scarsa funzione intestinale per scarsa motilità; Iperbilirubinemia diretta o indiretta; Enterocolite necrotizzante;
- *Metabolico-Endocrini*: Ipocalcemia, Ipoglicemia, Iperglicemia, Ipotermia;
- *Sistema nervoso centrale*: Emorragia intraventricolare; Retinopatia del pretermine; Leucomalacia periventricolare;
- *Infezioni*: Sepsi ad insorgenza tardiva.²⁵

E' quindi fondamentale la presenza di personale altamente specializzato perché l'inizio ritardato delle cure incrementa notevolmente il rischio di mortalità e morbidità. Alla nascita le procedure adottate per liberare le vie aeree, promuovere la respirazione, disinfettare il cordone ombelicale e gli occhi e somministrare vitamina K nei neonati immaturi sono identiche a quelle in uso per i neonati di peso e maturità normali.

In particolar modo deve essere posto subito sotto una fonte di calore radiante, asciugato e mantenuto caldo, e poi all'interno dell'incubatrice: deve essere ricreata una condizione simile all'ambiente intrauterino, con temperature tanto più basse quanto più basso è il peso del neonato ed un'umidità relativa del 40-60%. Addirittura per neonati VLBW e ELBW si aggiunge la protezione termica in plexiglas e cuffiette con altri indumenti. L'ipotermia nel pretermine (con temperatura che scende $<36,5^{\circ}\text{C}$) è un problema importante perché è "floppy", ha un movimento muscolare scarso e non produce calore con il brivido, ha riserve minori di grasso bruno e la cute molto sottile. L'ipotermia è molto pericolosa perché può condurre ad acidosi respiratoria (per il consumo di ossigeno) ed ipoglicemia (per la spesa di energia a mantenere una temperatura costante).

Valida alternativa è la Kangaroo mother care caratterizzata dal contatto cutaneo diretto e dallo stretto monitoraggio per evitare severe ipotermie. Uno studio del 2001 ha dimostrato che i neonati <1500 grammi trattati con la KMC hanno passato meno tempo in ospedale rispetto a coloro che hanno seguito i trattamenti standard.⁶²

Anche uno studio effettuato nella UO di Neonatologia di Pisa ha dimostrato come la KMC abbia favorevoli ripercussioni neuroendocrine e sull'incremento ponderale.⁶³

Bisogna poi provvedere rapidamente alla disostruzione delle vie aeree superiori, prima aspirando con delicatezza il cavo orale, poi le narici, quindi stimolare il neonato affinché inizi a respirare. Se la frequenza cardiaca scende sotto i 100 battiti/minuto c'è indicazione alla somministrazione di ossigeno e alla ventilazione in maschera, ma con neonato di età gestazionale molto bassa (<28 settimane), ipotonico, cianotico, depresso e con respiro superficiale, è necessaria l'immediata intubazione tracheale, la ventilazione a pressione positiva (CPAP) e la precoce somministrazione di surfattante. Attenzione perché le alte concentrazioni di ossigeno sono pericolose per i neonati prematuri con ripercussioni anche gravi su polmone e retina: è buona norma monitorare la saturazione con il pulsossimetro e non superare valori di 94-95%.

La posizione prona durante la ventilazione riduce il lavoro respiratorio del 30% ed è oggi considerato il metodo più sicuro ed efficace per il reclutamento polmonare, nonostante non sia stata dimostrato un miglioramento di morbosità e mortalità.⁶⁴

Purtroppo numerose sono le complicanze respiratorie.⁹

Tra queste la più comune è la *RDS* o *Sindrome da Distress Respiratorio* (anche detta *malattia delle membrane ialine*, per il riflesso ialino del materiale essudativo proteinaceo osservato all'istologia del polmone), tipica nei neonati sotto 1500 gr di peso e le 32 settimane, ma anche più grandi se in concomitanza di altre patologie (sepsi, polmoniti). Si caratterizza per la presenza di atelettasie polmonari diffuse dovute alla carenza di surfattante a livello alveolare che viene infatti prodotto a partire dalla 34[°] settimana. Clinicamente per la comparsa di cianosi, tachipnea, episodi di apnea, rientramenti inspiratori (al giugulo, diaframmatici, intercostali), gemito espiratorio, progressivo aumento delle richieste di ossigeno. L'obiettivo del trattamento consiste nel mettere in atto interventi per aumentare al massimo il numero dei bambini sopravvissuti con le minori complicanze possibili, quali la broncodisplasia, il pneumotorace o l'exitus.

Il trattamento deve iniziare quindi già prima della nascita: sotto le 35 settimane le donne a rischio di parto pretermine devono ricevere un ciclo completo prenatale di betametasone (con lo scopo di accelerare la maturazione polmonare). Segue immediata assistenza in sala parto con somministrazione di ossigeno in sala parto, assicurando volumi correnti non troppo alti né troppo bassi e una pressione positiva a fine espirazione (PEEP). L'uso precoce di una respirazione a pressione positiva (CPAP) sembra efficace nel ridurre il rischio di intubazione e utilizzo del surfattante esogeno endotracheale, che sarà però fondamentale nei casi più gravi.

Una review del 2016 condotta negli Stati Uniti ha riportato come ancora oggi la mortalità di ARDS moderata e severa è ancora superiore al 40%.⁶⁵

La *Displasia Broncopolmonare* è oggi considerata la causa più frequente di malattia polmonare cronica dell'infanzia.⁶⁶

La definizione di BDP come la sua fisiopatologia si sono modificate significativamente rispetto alla prima definizione del 1967.⁶⁷ E attualmente la definizione considera la persistente ossigeno-dipendenza a 36 settimane di età postmestruale (PMA, postmenstrual age).⁶⁸

L'incidenza di BPD può variare dal 68 al 40% nei neonati tra 22 e 28 settimane, a seconda della definizione considerata. Nonostante l'innegabile progresso della qualità della assistenza neonatale, la maggior parte degli studi riportano un'incidenza di BPD stabile o addirittura aumentata nel corso degli ultimi 2 o 3 decenni, probabilmente come conseguenza dell'aumento di sopravvivenza dei neonati più prematuri e a più alto rischio di complicanze.

69

La BDP è considerata oggi una malattia multifattoriale: Fattori infiammatori prenatali quali le corionamnioniti associati a fattori postnatali, tra cui il danno da ventilazione (VILI), l'edema polmonare da dotto di Botallo pervio e lo sviluppo di infezioni, possono attivare una cascata di fattori infiammatori, tradotti in processi di necrosi cellulare e riparazione fibrotica del polmone che, essendo ancora in fase di precoce differenziazione, va incontro a ulteriore alterazione dei processi di alveolarizzazione e vasculogenesi.⁷⁰ Infine, la suscettibilità genetica nell'espressione di geni cruciali per la produzione del surfattante, per lo sviluppo vascolare, e per la modulazione dell'infiammazione sembrano avere un ruolo, seppur non completamente codificato, nello sviluppo della nuova BPD.⁷¹

Clinicamente sono presenti i segni del normale distress respiratorio, cioè tachipnea, gemiti, rientramenti intercostali, tosse e respiri sibilanti. Permane l'ossigeno dipendenza, ci sono crisi di cianosi soprattutto quando mangiano, fino anche a sofferenza cardiaca (cuore polmonare) e riduzione della perfusione ai vari organi, con rischio maggiore di morte.

La cura della gestione ventilatoria a partire dalla sala parto, la somministrazione selettiva precoce di surfattante (FiO₂ non superiore a 35-40%) e l'utilizzo del volume garantito sembrano essere parzialmente efficaci nel prevenire la BPD. Le poche terapie farmacologiche a disposizione dovrebbero essere usate con cautela. In particolare il desametasone, deve essere utilizzato solo nei neonati ad alto rischio di sviluppare BPD (necessità di assistenza respiratoria invasiva dopo le 2-3 settimana di vita) per ridurre i danni neurologici a lungo termine.⁷²

Altra comune patologia è rappresentata dall'*apnea idiopatica della prematurità*, dovuta ad un'insufficiente risposta del centro del respiro, per l'im maturità, agli stimoli fisiologici quali l'ipossia e l'ipercapnia, in assenza di malattie predisponenti identificabili. Si distinguono *apnea centrale* (arresto completo del respiro), *apnea ostruttiva* (da incoordinazione tra i muscoli delle vie aeree superiori e quelli del torace, diaframma e addome) e *un'apnea mista*. Si presentano a partire dal 2° giorno nel 25% di tutti i prematuri e nell'85% di quelli di peso inferiore a 1000 grammi. La maggior parte sono brevi e non

identificate, mentre quelle che durano più di 10 secondi si accompagnano con pallore e cianosi, ipotonia, bradicardia e possono richiedere stimoli dall'esterno perché si abbia la ripresa del respiro.⁷³

La terapia si avvale di metilxantine come teofillina, teobromina e caffeina (questa ha meno effetti collaterali) e da decenni è conosciuta la loro importanza nella prevenzione e terapia di questa e altre malattie respiratorie.⁷⁴ Queste rimangono la prima linea di trattamento, si passa alla ventilazione meccanica in modalità CPAP solo nei casi più gravi.⁷⁵

Nei neonati prematuri è molto frequente la *persistenza del dotto arterioso di Botallo*.⁷⁶ Dotto che durante la vita fetale collega l'arteria polmonare con l'aorta discendente. Nel neonato a termine va incontro a chiusura entro 60 ore dalla nascita, in risposta all'aumento di O₂ secondario all'inizio della ventilazione; l'eventuale persistenza è frequente al diminuire dell'età gestazionale e del peso alla nascita.

La tendenza a rimanere pervio dipende dalla maggiore sensibilità delle cellule muscolari lisce all'azione vasodilatante delle prostaglandine, dal più alto livello di prostaglandine circolanti dovuto all'immaturità del polmone e dalla scarsa risposta vasocostrittrice all'aumento della pressione arteriosa parziale di ossigeno. Se non trattato il dotto arterioso pervio può determinare un progressivo incremento dello shunt sinistro-destro fino a causare scompenso cardiaco, con complicanze sistemiche come ipotensione sistemica, acidosi metabolica, oliguria e peggioramento del distress respiratorio secondario all'alterata perfusione tissutale.

Clinicamente si manifesta con presenza di soffio continuo o sistolico udibile sul focolaio della polmonare (secondo spazio intercostale sinistro), sull'emiclaveare e dorsalmente, tachicardia con o senza galoppo e tachipnea, presenza di polsi ampi e scozzanti, cardiomegalia, aumento della vascolarizzazione polmonare alla RX del torace. Ma è attraverso la metodica ecografica che si può visualizzare il decorso e il diametro del dotto, la direzione del flusso e la sua morfologia, aspetti che dipendono dalla differenza di pressione tra aorta e arteria polmonare.

La terapia è effettuata con inibitori della sintesi delle prostaglandine e l'indometacina è ritenuto oggi il farmaco di riferimento, ma nuovi studi hanno valutato l'ibuprofene: è stata condotta in 148 neonati con distress respiratorio una ricerca per valutare quale sia il farmaco più adatto per determinare la chiusura del dotto arterioso. È risultato che l'ibuprofene al terzo

giorno di vita è efficace come l'indometacina nel trattamento del dotto arterioso pervio in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio; l'ibuprofen è meno facile che induca oliguria ($P=0,03$).⁷⁷ Solamente se la terapia farmacologica risulta controindicata o inefficace, si passa a quella chirurgica: nel 2004 è stato messo a punto un nuovo approccio per la chiusura del dotto nei bambini pretermine <2500 grammi utilizzando una piccola incisione trasversale all'altezza dell'incisura del manubrio sternale e una manovra mini-invasiva. Su 15 pazienti nessun decesso e nessuna pervietà residua o recidiva ai controlli.⁷⁸

Nel prematuro i processi ipossico-ischemici producono due tipi di lesioni: la *leucomalacia periventricolare (PVL)* e le emorragie subependimali che spesso penetrano nei ventricoli laterali (si può parlare quindi di *emorragia intracranica-intraventricolare o IVH*). La leucomalacia prevale nei prematuri con peso compreso tra 1000 e 1500 grammi, mentre le emorragie sotto i 750 grammi.

La PVL si caratterizza inizialmente per piccoli focolai di necrosi nella sostanza bianca, nel contesto della quale si formano poi piccole cavitazioni. All'ecografia è tipico l'aspetto "a groviera", mentre i ventricoli appaiono dilatati. La sequela clinica è data dalla diplegia spastica (o sindrome di Little) e dalla tetraplegia spastica.⁹

La IVH può verificarsi già entro le prime 12 ore di vita e l'origine è a livello della matrice germinativa del pavimento dei ventricoli laterali, zona sensibile agli insulti ipossico-ischemici e alla rottura dei vasi. Esistono diverse classificazioni, secondo Papile si riconoscono 4 gradi di emorragia: grado 1 (subependimale), grado 2 (ventricolare parziale), grado 3 (ventricolare massiva), grado 4 (ventricolare e parenchimale). La prognosi è buona per grado 1 e grado 2 con sintomi minimi, il grado 3 comporta il rischio di idrocefalo e PVL, il grado 4 associato ad inondazione ventricolare a *sindrome catastrofica* (crisi di opistotono subentranti, apnee prolungate, bradicardia, grave depressione della vigilanza) che porta ad exitus la maggior parte dei neonati.⁷³

Tipicamente i segni clinici associati non sono specifici o sono assenti, perciò di routine, sotto le 32 settimane, si esegue un'ecografia cranica attraverso la fontanella anteriore per screenare l'IVH.

Purtroppo non esiste alcun trattamento specifico, possiamo solo fare terapia delle complicanze, come eventuali convulsioni, anemia e coagulopatia, e l'inserimento di uno shunt ventricolo-peritoneale per il trattamento dell'idrocefalo. Risulta quindi indispensabile la prevenzione per ridurre al minimo il danno cerebrale traumatico (gestione accorta della

sproporzione cefalo-pelvica e del parto operatorio con forcipe o ventosa) e diminuire il rischio di parto pretermine (se a parto a rischio si raccomanda ciclo di corticosteroidi antenatali); la somministrazione profilattica di indometacina a basse dosi nei neonati VLBW riduce l'incidenza di IVH severa.⁷⁹

Le *infezioni* sono causa frequente ed importante di morbidità e mortalità per neonati e lattanti. Fino al 2% dei feti contrae un'infezione in utero e fino al 10% nel primo mese di vita. Sono un evento relativamente frequente perché, e questo vale soprattutto per i prematuri, i neonati hanno minor capacità di far fronte alle infezioni a causa di uno o più deficit immunitari (ridotta produzione anticorpale e attività macrofagica, carenza nel passaggio di anticorpi materni che tipicamente aumenta al termine della gravidanza), hanno la cute estremamente sottile e i VLBW rimangono in ospedale per tanto tempo, in un ambiente che li pone a rischio continuo di infezioni. Generalmente siamo soliti riconoscere una sepsi ad esordio precoce e una ad esordio tardivo in base al momento di esordio nel periodo post-natale.

Quelle *ad esordio precoce* vengono acquisite prima o durante il parto (trasmissione verticale, da madre a figlio) e in genere esordiscono nelle prime 72 ore (limite di 7 giorni); nel pretermine ha spesso un'insorgenza più rapida ed è generalmente la causa stessa del parto. Dovuta a Streptococco di gruppo B, E. Coli, H. Influentiae, Lysteria; quasi sempre la fonte dei microrganismi è rappresentata dalle vie genitali materne, infatti se tampone positivo alla 36° settimana viene effettuato un cesareo elettivo per eliminare ogni rischio.

Quelle *ad esordio tardivo* si sviluppano dopo il parto, nell'intervallo tra i 7-30 giorni, da organismi acquisiti in ospedale o in comunità. Anche qua il rischio è massimo per i neonati pretermine che rimangono a lungo in reparto per la necessità di posizionamento di cateteri, intubazione ed altre procedure.

Uno studio condotto dalla Neonatal Research Network del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) ha rilevato un'incidenza di sepsi di 1,2 casi per 1000 nati vivi, e i singoli tassi sono inversamente correlati al peso alla nascita.⁸⁰

Come già accennato, può essere colpito anche il tratto gastro-enterico visto che le enteriti, batteriche o virali, non sono rare, e se aggravate dal deficit immunitario possono talora condurre all'*enterocolite necrotizzante (NEC)*.

Colpisce prevalentemente i prematuri, con un'incidenza del 10-15% nei nati di peso <1500 grammi e che riconosce un'eziologia multifattoriale: la prematurità, l'alimentazione

eccessiva con latte vaccino, il cateterismo dei vasi ombelicali e la riduzione della perfusione mesenterica conseguente a fenomeni asfittici. Si può presumere che l'imaturità della barriera intestinale e il danno ipossico-ischemico subito dalla mucosa (a causa delle trombosi dei piccoli vasi) contribuiscano ad aumentare la permeabilità alle macromolecole alimentari e batteriche, mentre la scarsa e incoordinata attività peristaltica determina la stasi degli alimenti indigeriti (come lattosio e alcune frazioni lipidiche) favorendo la proliferazione di una flora batterica patogena, soprattutto anaerobia (*Clostridium Perfringens*); si può così innescare un grave danno alla parete intestinale, innescato dai mediatori della flogosi (TNF e PAF).

Si ha minaccia di NEC quando si rilevano ristagno gastrico e biliare con vomiti, distensione addominale, presenza di sangue anche occulto nelle feci, apnee e ipossiemia, ipotensione. In questi casi dobbiamo mettere a riposo il tubo digerente, drenando il contenuto gastrico, e somministrare antibiotici e plasma; se poi i sintomi scompaiono dopo qualche giorno si può riprendere la normale alimentazione.

Ma il quadro conclamato di NEC si verifica quando il neonato presenta aspetto settico, con shock, ipotonia, sangue nelle feci, distensione addominale: si associa a necrosi ischemica della parete dell'ileo e/o del colon, cui segue la perforazione, evidenziata radiologicamente da aria nella parete e poi nel peritoneo. L'evoluzione è infausta se non si interviene chirurgicamente con resezione intestinale.⁸¹

Anche qui conviene allora fare prevenzione, e la più rapida ed immediata è il ricorso all'allattamento materno: questo contiene EGF, protettore della barriera mucosa; contiene PAF acetilidrolasi, che distruggono il PAF impedendone l'azione pro-infiammatoria; incrementa l'azione di IL-10 anti-infiammatoria e diminuisce quella di TLR-4 che è pro-infiammatorio; è inoltre ricco di probiotici.⁸²

Altra complicanza è la *retinopatia della prematurità (ROP)* che si manifesta dopo qualche settimana dalla nascita ed è dovuta all'imaturità della retina, all'ipossia e alla prolungata ossigenoterapia ad alte concentrazioni (per la liberazione di radicali liberi) che può determinare vasocostrizione dei vasi retinici, la loro obliterazione e successiva anomala vasoproliferazione; tra le cause anche la trasfusione di sangue adulto in caso di anemia perché libera grandi quantità di ossigeno.

Generalmente è limitata alla periferia retinica con lieve danno del visus, ma può estendersi alle zone centrali con grave compromissione fino alla cecità: è quindi

indispensabile un costante controllo della PaO₂ e un precoce quanto accurato follow-up oculistico.

La ROP è legata a 3 parametri:

- La zona dell'occhio in cui si verifica;
- Lo stadio di gravità (da 1 a 5);
- La presenza o meno di un "plus" che viene riferito alla tortuosità dei vasi.

L'incidenza negli ultimi anni si è lievemente ridotta grazie alle nuove conoscenze, ma inevitabilmente rimane elevata nelle basse età gestazionali: sembra colpire ben oltre il 60% dei neonati <1250 grammi, nei quali è indispensabile la somministrazione di ossigeno, ma oggi stiamo attenti a mantenere una saturazione sotto il 95%.

Nella retinopatia grave, la crioterapia o la laser fotocoagulazione per eliminare la retina periferica non vascolarizzata possono dimezzare l'incidenza di pieghe retiniche o di distacchi. Se si verifica durante l'infanzia un distacco della retina, si deve prendere in considerazione un intervento di cerchiaggio o una vitrectomia con asportazione del cristallino, ma queste procedure sono tentativi estremi, con scarsi benefici.⁹

Nuovi approcci con iniezione di bevacizumab intravitreale si sono dimostrati efficaci nello stadio 3 e con "plus".⁸³

Risulta quindi indispensabile agire sull'ossigenoterapia, ma recenti studi hanno dimostrato come anche l'approccio farmacologico con metilxantine (caffeina), inibitori del VEGF, antiossidanti (vitamina E) il rischio di ROP si riduce.⁸⁴

Infine risulta piuttosto frequente *l'anemia ipocromica da carenza di ferro* a causa delle limitate scorte ricevute dalla madre durante il breve periodo di gestazione, per il maggior fabbisogno indotto dalla crescita accelerata del primo anno di vita, per i ripetuti prelievi durante la degenza e la fisiologica emolisi. La somministrazione precoce di eritropoietina (3 volte alla settimana per 6 settimane) e i supplementi di ferro hanno ridotto la necessità di emotrasfusioni.

Ci possono essere anche *manifestazioni emorragiche* per il deficit di vitamina K e l'imaturità epatica (con deficit dei fattori della coagulazione), trombocitopenia fisiologica, e possono concorrere cefaloematoma esterno, emorragie polmonari o endocraniche; in questi casi verrà somministrato plasma fresco congelato.⁹

Nel prematuro anche l'alimentazione è un problema importante perché nell'ambiente intrauterino ricevono tutto e crescono 15-20 grammi/die, ma una volta espletato il parto il loro sistema digerente è immaturo e non è ancora pronto a sostituire la vena ombelicale come duttrice di nutrimento. Inoltre il problema del calo fisiologico è più accentuato anche perché il neonato pretermine ha una composizione corporea di acqua del 90% e un'attivazione della funzione renale che deve eliminare il grande carico idrico.

Se non interveniamo si può avere un calo del peso anche del 20-25% ma tenendo conto di fabbisogni nutrizionali tutti differenti: 4-5 grammi/kg di peso corporeo/die (nel nato a termine la quota è di 1-2).

Fino alla 32° settimana il bambino ha difficoltà a coordinare il riflesso della deglutizione con quello della respirazione (40-60 atti/minuto), ma viene comunque attaccato al seno per la cosiddetta “suzione non nutritiva”: non assume latte ma è importante per la componente psicologica.

Nella pratica si inizia con la *nutrizione parenterale* incanulando la vena ombelicale fino allo sbocco della cava inferiore nell'atrio destro, ma la *nutrizione enterale* viene intrapresa comunque precocemente, anche in associazione con la precedente, perché l'apparato digerente è una ghiandola e va quindi stimolato. Se il neonato è intubato e sottoposto a ventilazione meccanica, o troppo piccolo per avere una suzione valida, il latte può essere introdotto nello stomaco mediante un sondino oro-gastrico (meglio non naso-gastrico perché il neonato è un respiratore nasale obbligato) in modo intermittente (gavage, per circa 10-20 minuti ogni 2-3 ore) o continuo (mediante pompa di infusione). Sembra che il raggiungimento della full enteral feeding sia raggiungibile con entrambe e non ci sono differenze nemmeno nell'incidenza di NEC.⁸⁵

La review del 2014⁸⁶ ha dimostrato che il lento incremento giornaliero (massimo 30-35 ml/kg di peso corporeo) non aumenta il rischio di NEC nei neonati con bassa età gestazionale o VLBW.

Il latte materno è ottimo per la buona digeribilità, proprietà anti-infettive, un vantaggio psico-affettivo, ma da solo non è sufficiente e va fortificato attraverso l'aggiunta di amminoacidi, minerali (calcio e vitamine, soprattutto la K perché viene prodotta dalla flora batterica, inizialmente assente).

❖ LA RESTRIZIONE DI CRESCITA EXTRA-UTERINA (EUGR)

➤ INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA ⁸⁷

La restrizione di crescita extrauterina è una problematica di recente insorgenza, strettamente legata al miglioramento dell'approccio terapeutico e quindi alla crescente sopravvivenza di neonati con età gestazionale molto bassa, e viene definita mediante il riscontro di parametri auxologici di crescita extra-uterina (peso, lunghezza e circonferenza cranica) <10° centile rispetto alla crescita intrauterina attesa, prendendo in considerazione come età alla dimissione (un'età corretta o di poco inferiore a quella a termine) l'età post-concezionale. ⁸⁸

L'età gestazionale corretta viene calcolata mediante una semplice formula:
Età corretta (mesi) = Età anagrafica attuale (mesi) – (40 – Età Gestazionale) x ¼

Ad esempio per calcolare l'età corretta di un bambino di età anagrafica attuale di 28 mesi, nato a 32 settimane si applica tale formula ottenendo $28 - (40-32) \times \frac{1}{4} = 26$ mesi (età corretta). Questa 'correzione' è necessaria all'incirca fino al secondo compleanno, non solo per valutare la crescita in peso e altezza, ma anche lo sviluppo psicomotorio, ed è importante che i genitori ne tengano conto per non rischiare di nutrire aspettative inadeguate. Un esempio: un bimbo che è nato due mesi prima del termine, a 5 mesi di età anagrafica, non farà le stesse cose di un coetaneo nato a termine, ma raggiungerà i traguardi propri della sua età 'corretta', ovvero di un bimbo di tre mesi.

Il neonato pretermine che va incontro a EUGR può essere nato sia piccolo per età gestazionale (SGA, ovvero peso alla nascita <10° centile rispetto alle curve di crescita) ma anche adeguato (AGA, tra il 10° e il 90° centile) ma comunque nelle prime settimane di vita sviluppa un deficit nutrizionale severo, che può riguardare non solo il peso, ma anche gli altri parametri auxologici. Un neonato può essere EUGR solo per uno dei parametri di crescita, per due ma anche per tutti e tre contemporaneamente.

Il deficit nutrizionale è inevitabile perché è impossibile nel primo mese di vita extrauterina, di un neonato prematuro, garantire un apporto come quello intrauterino ⁸⁹: infatti trascorrere in terapia intensiva neonatale un periodo che equivale a quello del terzo trimestre di gravidanza, non è come crescere in utero. Gli apporti nutrizionali oggi raccomandati sono raggiunti solo tardivamente e sono difficili da mantenere durante la degenza, per la difficoltà di nutrire un neonato con l'apparato gastro-enterico immaturo (con

il rischio di generare enterocolite necrotizzante) ma anche per le eventuali patologie concomitanti che limitano l'apporto nutrizionale giornaliero.⁹⁰

Dobbiamo inoltre sottolineare come il neonato di età gestazionale bassa e peso <1500 grammi si trova nell'ambiente extra-uterino proprio nel periodo, l'ultimo trimestre di gravidanza, caratterizzato da una rapida crescita: per sopravvivere si realizza uno shift del dispendio delle spese energetiche, destinate non più alla crescita, bensì alla sopravvivenza in un ambiente "ostile"⁹¹

Gli apporti raccomandati sono basati su ciò che è necessario per il mantenimento e la crescita, senza provvedere a rimpiazzare i deficit che si manifestano nelle prime settimane di vita (come il maggior calo di peso dei neonati pretermine).⁹²

Come già detto, il risultato di tutto questo è proprio la restrizione di crescita extra-uterina, che aumenta al diminuire del peso e dell'età gestazionale; va comunque considerato un progresso della medicina perché indica il miglioramento dell'assistenza neonatale e un aumento della sopravvivenza, specialmente negli ultimi decenni.⁹³

Le conseguenze della malnutrizione e della restrizione di crescita extrauterina hanno conseguenze immediate e ritardate, ma il miglioramento degli apporti nutrizionali può determinare un migliore impatto sulla crescita, sulla morbidità neonatale e sull'outcome neurologico a distanza.⁹⁴

Nel 1999 la NICHD (National Institute of Child Health and Human development), per valutare l'incidenza di EUGR e valutare la possibilità di un corretto approccio terapeutico, ha intrapreso uno studio arruolando 1660 neonati con peso alla nascita inferiore a 1500 grammi, dimostrando al momento della dimissione che quasi tutti i nati tra la 24[°] e la 29[°] settimana andavano incontro a restrizione di crescita con un peso <10[°] centile rispetto ad un feto di riferimento con la stessa età postmestruale.⁹⁵

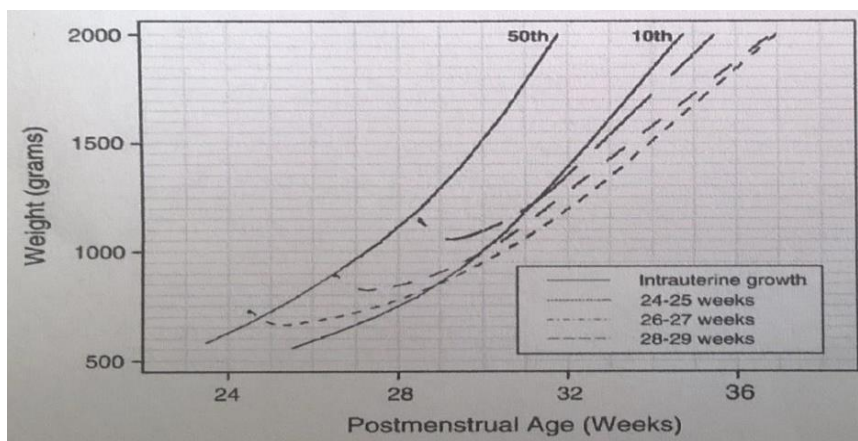


Figura 4: Peso corporeo alla dimissione in bambini con GA tra le 24 e le 29 settimane⁹⁵

Uno studio più recente, condotto in Cina nel 2007, effettuato su 1196 neonati pretermine di GA < 37 settimane, nati tra il 1° Gennaio 2003 e il 31 Dicembre 2004 in cinque diversi ospedali, ha riportato un'incidenza di EUGR del 49,7% per quanto riguarda il peso, e del 23,1% per quanto riguarda la circonferenza cranica, ed anche in questo caso l'incidenza aumentava al diminuire del peso alla nascita.⁹⁶

Uno studio giapponese del 2008 comprendente 416 neonati LBW, ricoverati in NICU tra il Febbraio e l'Ottobre 2002, con età gestazionale ≤ 32 settimane, ed età post-mestruale al momento dell'analisi dei dati ≥ 37 settimane, ha riportato i seguenti tassi di incidenza di EUGR: per quanto riguarda il peso e la lunghezza, del 90% tra i neonati con GA compresa tra 23 e 26 settimane, del 50-70% tra i neonati di GA compresa tra 27 e 29 settimane, del 30-40% tra i neonati di GA ≥ 30 settimane. I tassi di incidenza di EUGR per quanto riguarda la circonferenza cranica erano leggermente diversi, comunque considerando i tre parametri auxologici le differenze statisticamente significative erano tra neonati con GA ≤ 27 settimane e neonati con GA ≥ 28 settimane.⁹⁷

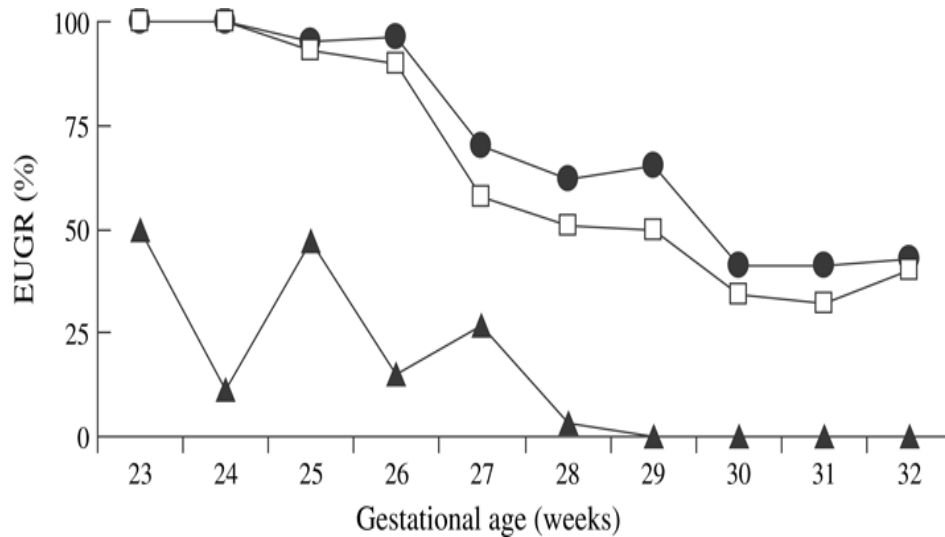


Figura 5: Incidenza di EUGR per peso (●), lunghezza (□) e circonferenza cranica (▲) ad un'età post-mestruale vicino a termine⁹⁷

Questi 3 sono alcuni dei tanti studi recentemente condotti per valutare l'incidenza di EUGR nei neonati pretermine, ma tutti dimostrano che la restrizione di crescita extra-uterina è un problema nuovo del nostro millennio, con incidenza piuttosto elevata per tutti i parametri di crescita considerati, e la sua frequenza è inversamente proporzionale al peso alla nascita e all'età gestazionale.

➤ FATTORI DI RISCHIO

I due più importanti fattori rischio per la comparsa di EUGR, come già detto, sono il *basso peso alla nascita* e la *bassa età gestazionale*: queste rendono più difficoltoso l'adattamento alla vita extrauterina nelle prime settimane di vita, esponendolo ad un ambiente inadatto che rende difficoltosa la corretta alimentazione e l'accrescimento.

La nascita SGA rappresenta intuitivamente un'inevitabile causa di EUGR: se il neonato è già sotto il 10° centile per i vari parametri auxologici, sarà ovviamente più difficile per lui raggiungere una crescita adeguata al momento della dimissione. In uno studio condotto su 570 neonati VLBW, il 54,2% e il 7,4% dei neonati SGA presentava EUGR rispettivamente per il peso e per la circonferenza cranica, rispetto al 12,3% e 4% dei neonati AGA della stessa età gestazionale.⁹⁴

In realtà sono numerosi i fattori associati ad EUGR e sono stati realizzati numerosi studi per dimostrarli.

Tra questi oltre al *Sesso maschile*, i parametri correlati alla durata e all'entità dell'*impegno respiratorio* e più in generale *clinico* che il neonato ha presentato nei primi giorni di vita: questo è comprensibile perché si verifica un aumento delle richieste metaboliche per rispondere a tali condizioni cliniche sfavorevoli con ulteriori difficoltà nel mantenere un'alimentazione in maniera adeguata.⁹⁸

Anche la *necessità di supporto ventilatorio a 28 giorni di vita* (vecchia definizione di DBP) o la persistente ossigeno dipendenza a 36 settimane di età post-mestruale (nuova definizione di DPB) è considerato un fattore di rischio, così come la *somministrazione di corticosteroidi post-natali*: si tratta di farmaci eccezionali da utilizzare nei neonati con problematiche respiratorie e il loro utilizzo nelle prime 96 ore di vita si associa ad estubazione più rapida, ridotta incidenza di DBP a 28 giorni ed anche di PDA.⁹⁹

La DBP e la PDA sono due importanti fattori di rischio perché 1) neonati con PDA emodinamicamente significativo rappresenta un sovraccarico interstiziale polmonare a causa dello shunt destro-sinistro, che riduce la compliance polmonare e aumenta il bisogno di supporto ventilatorio¹⁰⁰ ed inoltre si tratta di due patologie che limitano l'apporto nutrizionale al bambino, in quanto un apporto di fluidi elevato è capace di scatenare entrambe le patologie.¹⁰¹

Nonostante questo, sembrano aumentare il rischio di restrizione di crescita: causano molteplici effetti avversi, di particolare importanza nel neonato pretermine sono l'ipertensione e la ridotta tolleranza ai carboidrati, con ridotta capacità quindi di raggiungere apporti nutrizionali adeguati.¹⁰² Uno studio recente che ha analizzato neonati ELBW trattati con *desametasone* ha evidenziato ridotti valori sia per quanto riguarda il peso che per quanto riguarda la circonferenza cranica a 36 settimane di età post-mestruale, rispetto ad un gruppo di neonati non trattati, dimostrando che gli effetti avversi associati all'uso precoce di steroidi (durante la prima settimana di vita) persistono almeno fino ad un'età post-mestruale vicina al termine, e potrebbero avere conseguenze anche a lungo termine.¹⁰³

Al fine di ridurre l'utilizzo dei corticosteroidi dobbiamo perciò utilizzare, laddove è possibile farlo, metodiche di ventilazione meno invasive, come la CPAP, così da limitare l'intubazione endotracheale, la somministrazione di surfattante con modalità INSURE (Intubation-SURfactant-Extubation) e quindi l'utilizzo di desametasone o simili per l'estubazione.¹⁰⁴

L'*enterocolite necrotizzante* rappresenta un ostacolo ad iniziare e procedere con l'alimentazione enterale nei neonati VLBW ed ELBW, così come lo sono le altre manifestazioni di intolleranza gastrointestinale, come il gonfiore addominale o il ristagno gastrico e biliare. In quanto ostacolo ad una adeguata nutrizione è quindi fattore di rischio per EUGR.

Ci sono altre patologie associate alla restrizione di crescita come l'*ipotensione*, la *sepsi* e l'*emorragia intraventricolare di grado II*, come dimostrato da uno studio retrospettivo su 221 neonati ELBW e con GA \leq 29 settimane, nati tra il 1° Gennaio 1997 e il 31 Dicembre 2000 e ammessi alla NICU dell'Ospedale pediatrico Kosair di Louisville in Kentucky.¹⁰⁵

Uno studio cinese del 2015 ha cercato di dimostrare quali fossero i fattori di rischio capaci di determinare la restrizione di crescita extra-uterina nei neonati di età gestazionale sotto le 34 settimane, prendendo in considerazione ben 694 neonati pretermine e suddivisi poi in EUGR e non EUGR per il peso al momento della dimissione. Tra questi, 284 presentavano EUGR alla dimissione (40,9%) e la maggior parte di questi avevano anche presentato *ritardo di crescita intra-uterina (IUGR)*. Inoltre era nettamente *più alta l'incidenza nei VLBW* piuttosto che nei non VLBW. Si nota che l'incidenza aumenta al *diminuire dell'età gestazionale*. Rispetto al gruppo non-EUGR, il *tempo di digiuno*, la *durata della nutrizione parenterale*, il *momento di inizio* e *quello di ottenimento di una completa*

alimentazione enterale (allattamento al seno), sono nettamente maggiori negli EUGR. Il complessivo *deficit proteico e calorico* nella prima settimana di vita erano complessivamente maggiori nei nati EUGR. Ovviamente anche l'incidenza di sindrome da distress respiratorio, apnea del pretermine, enterocolite necrotizzante e setticemia sono nettamente più alti nel gruppo EUGR.

Lo studio conclude quindi che i 3 fattori indipendenti più importanti nel causare restrizione di crescita extrauterina sono: **basso peso alla nascita, bassa età gestazionale e presenza di IUGR.** ¹⁰⁶

Tra gli altri studi occorre nominare quello giapponese del 2008 che riferisce anche tra i fattori di rischio il *fisiologico calo ponderale* (che ricordiamo essere più marcato nei prematuri) e laddove aumenti il *numero di giorni che impiega a recuperarlo*, aumenta l'incidenza di EUGR. Inoltre il tempo, espresso in giorni, impiegato per riguadagnare il peso alla nascita era inversamente proporzionale a GA: da 29 ± 11 giorni in neonati con GA di 23 settimane, a 16 ± 5 giorni in neonati con GA di 32 settimane. ⁹⁷ Lo stesso studio evidenziò una particolarità per i valori di circonferenza cranica: osservando i tassi di incidenza di EUGR a 27 settimane di GA, questi risultarono più bassi rispetto ai tassi di incidenza considerando il peso e la lunghezza (25% e 50-70% rispettivamente); la ragione di tale differenza non era del tutto chiara ma si è ipotizzato che fosse dovuta alla vasodilatazione cerebrale che agiva da effetto “protettivo”, permettendo una maggiore crescita del cranio.

➤ LA NUTRIZIONE DEL NEONATO VLBW: CRITICITA' E STRATEGIE

Le problematiche legate alla prematurità rende difficoltoso adeguare gli apporti nutrizionali alle necessità metaboliche di un neonato con basso peso alla nascita, con alto rischio di determinare malnutrizione e scarso accrescimento: le scelte nutrizionali rivestono un ruolo fondamentale nella gestione di questa categoria di neonati.

Poiché le carenze nutrizionali qualitative e quantitative sono in grado di determinare squilibri metabolici con gravi conseguenze sullo sviluppo fisico e psicomotorio, appare evidente la necessità di ottimizzare gli apporti nutrizionali per garantire un corretto accrescimento e un adeguato sviluppo neuropsichico.

Il momento ottimale per introdurre l'alimentazione enterale in un neonato VLBW è un argomento molto dibattuto, è importante evitare l'affaticamento e l'aspirazione di cibo dovuti al rigurgito, e si evita in quei neonati che presentano distress respiratorio, ipossia, insufficienza circolatoria, conati di vomito, depressione del SNC, e in generale sotto le 34 settimane perché la suzione richiede una serie di atti sincroni e coordinati che sono solitamente assenti sotto tale età gestazionale. Solitamente quindi si parte con una nutrizione parenterale totale capace di soddisfare comunque il fabbisogno di liquidi, calorie, aminoacidi, elettroliti e vitamine, integrata prima e sostituita poi con quella enterale.²⁵

L'American Academy of Pediatric Committee on Nutrition (AAP) definisce quelli che sono considerati gli apporti ottimali per il neonato SGA in modo da garantirgli un ritmo di crescita quantitativamente e qualitativamente simile a quello di un feto normale con stessa età gestazionale, con risultati simili a quello di un neonato a termine, senza sottoporre a stress i sistemi metabolici ed escretori. ("American academy of pediatrics committee on nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants," 1985). Sfortunatamente nonostante i numerosi sforzi per migliorare la nutrizione neonatale dei neonati VLBW, molti di questi non ricevono un intake di nutrienti adeguato, e il risultato è la restrizione di crescita.

La maggior parte degli autori sostengono che una nutrizione adeguata dovrebbe essere iniziata precocemente e dovrebbe mimare ciò che avviene nell'ambiente intra-uterino, dove:

- gli aminoacidi sono attivamente trasportati al feto attraverso la placenta, dove vengono utilizzati per la sintesi proteica e per metà utilizzati come fonte energetica;¹⁰⁷

- il glucosio viene assunto ad un tasso proporzionale all'utilizzo fetale;¹⁰⁸

- l'assorbimento dei lipidi avviene ad una velocità proporzionale alle necessità dello sviluppo neuronale e del sistema nervoso centrale, con utilizzazione per la produzione di energia successivamente al terzo trimestre di gravidanza.¹⁰⁹

D'altra parte nell'ambiente extra-uterino solitamente:

- l'apporto di aminoacidi viene limitato per paura di intolleranza;¹¹⁰

- il glucosio rappresenta spesso l'unica fonte energetica somministrata a tassi elevati, con conseguente rischio di iperglicemia;¹⁰⁹

- l'apporto lipidico, sotto forma di intralipid, di solito viene limitato a causa dell'iperglicemia e per paura del danno polmonare o di kernittero.⁹⁰

Il drastico passaggio da un ambiente intra-uterino ricco di nutrienti ad uno extra-uterino che invece ne è povero, è un ulteriore stress sui neonati¹⁰⁷ In questi primi giorni di transizione dobbiamo assicurare una nutrizione ottimale per evitare fenomeni di shock metabolico, ma soprattutto perché sembra che la privazione di nutrienti in questo delicato periodo sia correlato ad una restrizione di crescita duratura anche nel tempo con un peggior outcome neurologico.¹⁰⁹ e¹¹¹

Ovviamente le maggiori difficoltà si hanno nel tentativo di adeguare le necessità metaboliche all'immaturità del tratto gastro-intestinale e alle eventuali comorbidità.

In particolare, la crescita è negativamente influenzata dal *ridotto intake proteico e calorico*, e quindi dal deficit che ne consegue, che comincia ad accumularsi nelle prime settimane dopo la nascita, ed è difficile da recuperare durante la degenza, specialmente per i neonati con GA <31 settimane.⁹²

Per minimizzare gli effetti della riduzione di introiti alimentari che si verifica al momento della nascita, sono stati definiti innumerevoli approcci nutrizionali, tra cui quello definito "aggressivo" che ha lo scopo di eliminare sul nascere deficit calorici e proteici per prevenire l'EUGR e disturbi neurologici a distanza. Strategia che si caratterizza per una precoce e combinata alimentazione sia enterale che parenterale, con introito di 3 gr di proteine/kg/die, di 0,5-1,0 gr di lipidi/kg/die, e piccole dosi di latte come 10-20 mL/kg/die nei primi 5 giorni, aumentandole progressivamente, generalmente di latte materno fortificato. Questo tipo di approccio sembra essere in grado di migliorare l'accrescimento senza eventi avversi significativi.¹¹²

Uno studio del 1997 ci ha fatto comprendere l'importanza del precoce intake proteico ed energetico, valutando la crescita di 109 neonati ELBW: risultò fondamentale un maggior apporto proteico nei primi 14 giorni di vita ed un elevato apporto calorico nei successivi 2 mesi per garantire un corretto accrescimento. ¹¹³

Più recentemente (2007) un secondo studio valutò l'operato su due gruppi diversi di neonati ELBW: il primo composto da neonati tra il 2001 e il 2002, il secondo tra 2002 e il 2003. Il secondo gruppo ricevette una quota media di 3,1 g di proteine/kg/die, quindi una quota più alta rispetto al primo gruppo che aveva ricevuto solo 2,5 gr di proteine/kg/die. Come atteso i neonati del secondo gruppo recuperarono prima il peso della nascita (una media di circa 9 giorni rispetto a 13 del primo gruppo) e presentarono un catch-up growth maggiore al momento della dimissione. Tutto questo senza un significativo aumento dei livelli di BUN, bicarbonati, e del tasso di incidenza di alcune patologie come BDP, NEC e sepsi ad insorgenza tardiva. ¹¹⁴

Proprio sulla base delle conoscenze recentemente acquisite, frutto di numerosi studi, la ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ha modificato le raccomandazioni nutrizionali per il neonato pretermine: oggi è quindi raccomandata la combinazione di alimentazione parenterale ed enterale precoce.

▪ LA NUTRIZIONE PARENTERALE

Nei neonati VLBW, nei quali l'ipomotilità intestinale limita un'adeguata e completa alimentazione enterale per circa 2 settimane, è indicato cominciare proprio con la nutrizione parenterale.

I liquidi di infusione possono essere somministrati attraverso una via percutanea o, meno spesso, un catetere venoso centrale a permanenza o attraverso una vena periferica (come la vena giugulare o una dell'avambraccio); ma solitamente si sceglie di incanulare la vena ombelicale per le prime 2 settimane. ²⁵

Obiettivo di tale alimentazione parenterale è fornire calorie a partire da glucosio, proteine e lipidi in quantità sufficiente per promuovere una crescita ottimale.

E' opportuno cominciare subito il primo giorno con 2,5-3 gr/dl di aminoacidi sintetici: Questo riduce la frequenza di iperglicemia, inducendo la secrezione endogena di insulina, e stimola la crescita grazie all'incremento contemporaneo dei fattori di crescita

insulino simili; non si associa infine ad un incremento dei marker di sovraccarico aminoacidico, quali acidosi, iperammoniemia, elevati livelli di BUN o iperaminoacidemia¹¹⁵

L'intake proteico deve iniziare sin dal primo giorno con valori di 1,5-3,0 g/kg/die ed un incremento giornaliero di 0,5-1 g/kg/die fino a raggiungere 2,5-4 g/kg/die¹¹⁶

Si deve poi somministrare emulsione di lipidi per via endovenosa come Intralipid al 20% (2,2 Kcal/mL) per fornire calorie senza elevato carico osmotico: generalmente si parte con 0,5 gr/Kg/die (dose sufficiente per evitare carenza di acidi grassi essenziali) per passare progressivamente a 3 gr/kg/die se il livello di trigliceridi è normale.

Il liquido infuso dovrebbe contenere anche 10-15 gr/dl di glucosio, con leggera differenza se infusione mediante vena centrale (raramente ma anche fino a 25 gr/dl) o vena periferica (12,5 gr/dl).²⁵ Il glucosio è fondamentale perché è la fonte di energia di più rapido utilizzo da parte del sistema nervoso centrale, ma nei primi giorni dobbiamo stare attenti per il rischio di una possibile iperglicemia per l'insulino-resistenza legata al fegato: nel neonato si parla di iperglicemia solo oltre i valori di 150-180 mg/dl.¹¹⁵

Insieme a questi, dobbiamo infondere elettroliti, minerali e vitamine in quantità prossime al fabbisogno stabilito e alle condizioni cliniche e biochimiche del neonato. Il normale fabbisogno di sodio è di 3-5 mmol/kg/die, ma, soprattutto se siamo sotto le 28 settimane, ci sono spesso introiti extra di sodio, come le trasfusioni ematiche, il bicarbonato o alcuni farmaci; inoltre la perdita idrica è maggiore rispetto a quella sodica. Perciò bisogna attentamente monitorare i livelli del Na mediante emogasanalisi nella prima settimana di vita, e addirittura alcuni autori suggeriscono di evitare somministrazioni di sodio nei primi 7 giorni.¹¹⁵

Per quanto riguarda il potassio, il fabbisogno per garantire la crescita del neonato pretermine è di 1-2 mmol/kg/die, e l'intake iniziale dovrebbe essere posticipato al terzo giorno di vita negli extremely preterm, per il rischio di sviluppare un'iperkaliemia non oligurica a causa dell'imaturità della funzione tubulare distale

L'intake di cloro raccomandato è di 2-3 mmol/kg/die.

Livelli inadeguati di calcio e fosforo sono associati ad una ridotta mineralizzazione ossea nei neonati prematuri nutriti con nutrizione parenterale totale, è pertanto opportuno

garantire intake adeguati di calcio, fosforo e magnesio, rispettivamente di 75-90 mg/kg/die, 60-67 mg/kg/die, 7,5-10,5 mg/kg/die.¹¹⁵

Dobbiamo arrivare a garantire un apporto superiore a 100 Kcal/kg/die per la nutrizione parenterale totale, aspettandoci una crescita di 15 gr/kg/die, con un bilancio positivo dell'azoto di 150-200 mg/kg/die, in assenza di sepsi, procedure chirurgiche o altro. Solitamente si raggiunge tale obiettivo con l'infusione di 2,5-3,5 gr/kg/die di aminoacidi, 10 gr/dl di glucosio e 2-3 gr/kg/die di lipidi.²⁵

La complicanza principale legata all'alimentazione endovenosa è la sepsi, soprattutto da *Stafilococco coagulasi-negativo*, trattata con antibiotico appropriato; altre possibili complicanze sono la trombosi e lo stravasamento di liquidi.

Le complicanze metaboliche sono l'iperglicemia secondaria all'elevata concentrazione di glucosio nel liquido di infusione che può portare a diuresi osmotica e disidratazione; ipoglicemia da arresto improvviso dell'erogazione; iperazotemia; aumento del rischio di nefrocalcolosi; iperlipemia; iperammoniemia. E' comunque obbligatorio il monitoraggio biochimico e obiettivo dei neonati sottoposti a nutrizione endovenosa per la frequenza e la gravità delle complicanze.

Purtroppo tali apporti vengono raggiunti solo tardivamente e diventiamo incapaci di sopperire ai deficit nutritivi che progressivamente si accumulano. Questo comporta l'instaurarsi di importanti quadri di ritardo di crescita extrauterino, con valori di peso, lunghezza e circonferenza cranica inferiori al 10° percentile, rispetto ai valori previsti dal ritmo di crescita intrauterina.¹¹⁷

▪ LA NUTRIZIONE ENTERALE

La nutrizione parenterale deve comunque essere il più velocemente possibile integrata con quella enterale perché l'assenza di alimenti nell'intestino induce una progressiva atrofia dei villi e deficit enzimatici per l'assorbimento dei nutrienti. Se possibile dovrà essere iniziata già il primo giorno con piccolissimi apporti di latte (intorno a 10 ml/kg/die): si parla di *minimal enteral feeding*, cioè un apporto calorico anche minimo, non tanto a scopo nutrizionale quanto trofico sull'intestino e sulla secrezione di ormoni. Presenta inoltre il vantaggio di migliorare la motilità intestinale, promuovere la crescita,

ridurre la necessità di nutrizione parenterale, diminuire gli episodi di sepsi e abbreviare la degenza ospedaliera.¹¹⁸

Quando il neonato è stabilizzato, si somministrano pasti di piccoli volumi in aggiunta a liquidi/nutrizione endovenosi, aumentando a poco a poco i pasti e abbandonando progressivamente la nutrizione parenterale.

Tale approccio riduce notevolmente l'incidenza di enterocolite necrotizzante: L'evidenza quindi suggerisce che l'aumento dell'alimentazione enterale ad un ritmo più veloce (30-35 ml/kg/die) nei bambini VLBW possa migliorare la crescita post-natale, portando al raggiungimento più precoce della full enteral feeding, senza aumentare l'incidenza di NEC. Tuttavia, maggior cautela deve essere indirizzata ai neonati estremamente prematuri o ELBW, in cui è preferibile utilizzare un tasso più lento (15-20 ml/kg/die) di progressione dell'alimentazione enterale.

Bisogna comunque procedere con estrema cautela, ma è chiaro ormai che un'attenta alimentazione precoce con latte materno o artificiale tende a ridurre il rischio di ipoglicemia, disidratazione, iperbilirubinemia, a meno che non ci siano controindicazioni all'alimentazione orale come l'occlusione o la subocclusione cronica intestinale di origine meccanica, la grave ischemia intestinale su base non ipovolemica, le fistole digiunali o ileali ad alta portata (output > 400 mL/die), la grave alterazione della funzione intestinale secondaria a enteropatie o insufficienza della superficie assorbente, tale da non permettere il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale.

Se il neonato sta bene e compie movimenti di suzione, è possibile tentare fin da subito l'alimentazione orale, sebbene nella maggior parte dei neonati con peso <1500 gr si renda necessaria l'alimentazione con sondino poiché tali neonati non sono in grado di coordinare la respirazione, la suzione e la deglutizione. Il tratto gastro-intestinale è veramente pronto per l'alimentazione quando sono presenti rumori intestinali attivi, passaggio di meconio e assenza di distensione addominale, aspirato gastrico biliare ed emesi. Per i neonati <1000 gr si utilizza latte materno a mezza o totale concentrazione oppure latte artificiale per prematuri a 10 ml/kg/die, somministrato con gocciolamento continuo tramite sondino naso- o oro-gastrico (oppure con gavage intermittente ogni 2-3 ore). Solitamente si aumentano progressivamente le dosi di circa 20-30 ml/kg/die anche in base all'aumento di peso, misurato quotidianamente, passando all'allattamento al seno o tramite poppatoio solo quando il neonato ha raggiunto un'età gestazionale prossima a quella a termine.

Ormai il **latte materno** è l'alimento preferibile per tutti i neonati, compresi quelli con VLBW: nel 2005 la American Academy of Pediatrics ha riconosciuto i vantaggi del latte materno o di banca per tutti i neonati.¹¹⁹

I benefici del latte materno sono molteplici: oltre ai vantaggi nutrizionali, è fondamentale per la protezione nei confronti di un ampio range di infezioni (in virtù dei fattori antiinfettivi specifici e aspecifici presenti nel latte materno ed effetti positivi sulla flora intestinale), la riduzione del rischio di enterocolite necrotizzante nei prematuri, la riduzione del rischio di sindrome da morte improvvisa neonatale e possibili effetti a lungo termine, come la diminuzione del rischio di obesità infantile/adolescenziale e il miglioramento degli esiti neuro-evolutivi. Dal momento che un neonato prematuro assume 120 ml/kg/die, si aggiungono *fortificanti* per integrare il latte materno con proteine, calcio e fosforo (insufficienti per garantire una crescita adeguata come se fosse ancora nell'utero), incrementando quindi il valore nutrizionale del latte umano.

I fortificanti del latte materno sono prodotti industriali contenenti proteine idrolizzate (derivate prevalentemente da siero di latte vaccino), carboidrati, (rappresentati prevalentemente da polimeri di glucosio e maltodestrine), macroelementi quali sodio, calcio fosforo e magnesio, oligoelementi e vitamine.

Miller et al. confermano tali risultati in un più recente studio randomizzato di 92 neonati pretermine che avevano ricevuto latte umano fortificato, rispettivamente, con 1,4 g di proteine/100 ml o con 1,0 g di proteine/100 ml (fortificazione standard). I bambini che avevano ricevuto il latte umano fortificato con una quota maggiore di proteine avevano un aumento significativo del peso ed una minor probabilità di essere al 10° percentile per la lunghezza, alla fine dello studio.¹²⁰

Uno studio italiano, presso la Neonatologia di Cesena, ha dimostrato l'importanza del latte materno, ma anche la necessità di procedere a fortificazione dei prematuri per le maggiori esigenze nutrizionali. E' stato utilizzato come indice metabolico di adeguatezza proteica l'azoto ureico (BUN) e sono stati confrontati due gruppi di pretermine con peso alla nascita <1250 gr ed età gestazionale inferiore o uguale alle 32 settimane, un gruppo alimentato con latte fortificato con regime standard (STF) e uno individuale (INF). Nel gruppo INF è stata raggiunta una concentrazione di fortificante superiore allo standard (mantenuto al 4%), raggiungendo il 6%, guidandosi con valutazioni periodiche del BUN ed evitando la comparsa di intolleranza intestinale. La differenza media nella crescita di peso giornaliera è stata di 2,9 g/die in più nel gruppo INF rispetto a quello STF (21,7 ± 4,6 vs 24,6

$\pm 5,5$ g/die; $p=0,05$). La differenza è stata molto maggiore ($5,3$ g/die) se si considera solo il gruppo dei neonati AGA ($19,8 \pm 3,9$ vs $25 \pm 5,7$ g/die; $p=0,005$). I valori di azoto ureico sono comunque risultati simili nei due gruppi. ¹²¹

In generale, nei neonati più piccoli e immaturi si raccomanda l'aggiunta di $1,3$ g di proteine/100 ml di latte umano, a partire dal momento in cui sono in grado di tollerare $50-70$ ml/kg/die di latte, e ricevono quindi apporti parenterali inferiori rispetto ai primi giorni di vita ¹¹⁵ Il latte materno con l'aggiunta di fortificanti derivati da latte umano permette al neonato prematuro di ricevere una dieta esclusiva a base di latte umano, con la riduzione dell'incidenza di NEC del 50% ¹²² Inoltre, l'utilizzo di fortificanti a base di latte umano non modifica l'attività antibatterica del latte stesso, a differenza del fortificante standard in polvere. ¹²³

Si aumenta così progressivamente il quantitativo di latte, diminuendo di pari passo la nutrizione parenterale, fino ad arrivare all'alimentazione enterale completa, chiamata *full enteral feeding*: 150 ml/kg/die di latte, che corrisponde all'assunzione di 120 kcal/kg/die.

Nel caso di assenza del latte materno o di banca (latte materno che può essere donato da qualsiasi mamma in buona salute e con un corretto stile di vita) dovrebbero essere utilizzate le formule artificiali per i prematuri, anche se ancora una formula standard non è stata trovata, nonostante le numerose Consensus Conferences.

Si raccomanda un quoziente energetico di 80 Kcal/100 ml, con un contenuto proteico di $3,3-3,6$ gr/100 kcal. Considerando la scarsa attività enzimatica delle lattasi intestinali, il contenuto di lattosio dovrebbe essere ridotto e rimpiazzato con polimeri del glucosio. Per migliorarne l'assorbimento, il $30-40\%$ dei lipidi dovrebbero essere acidi grassi a media catena. Con un tasso di assorbimento del $50-60\%$, il contenuto di calcio dovrebbe essere $100-120$ mg/100 ml, quello di fosforo $55-65$ mg/100 ml (assorbimento vicino al 90%). ¹¹⁵

➤ EUGR E OUTCOME A DISTANZA

Un neonato a termine, dopo la nascita perde il 5-10% del proprio peso, ma già dopo 10 giorni riacquista il suo peso e inizia a crescere in modo costante. La crescita del bambino si può dividere in quattro periodi: la prima infanzia (che va dalla nascita fino a due anni), la seconda infanzia o l'età del gioco (3-6 anni), la terza infanzia o l'età della scuola (7-10 anni), l'adolescenza (11-18 anni). La prima infanzia si caratterizza come il momento della grande crescita. La maggior parte dei neonati, poi, raddoppia il peso intorno ai 5 mesi e lo triplica a 1 anno. Nel corso del primo anno la lunghezza aumenta del 55 per cento e la velocità di crescita passa dai 2 centimetri al mese nel primo anno a 1 centimetro al mese a 2 anni. Anche la circonferenza cranica (circa 35 centimetri alla nascita) aumenta anche di 12 centimetri nel primo anno di vita.¹²⁴

Il neonato pretermine e anche di basso peso alla nascita presenta, per svariati motivi, un maggior calo ponderale, cosa che dovrebbe portare ad una importante crescita di recupero per raggiungere parametri auxologici adeguati; teoricamente un neonato di 28 settimane di età gestazionale dovrebbe raddoppiare il peso alla nascita in 6 settimane e triplicarlo in 12; tra le 24 e le 40 settimane di età gestazionale un feto quadruplica il peso del suo cervello.¹²⁵ E dovrebbe verificarsi circa 6 volte più velocemente di quello che accade in un neonato a termine.

Ma questo, come abbiamo visto, per innumerevoli problematiche, su tutte eventuali comorbidità e deficit nutrizionali, è pressochè impossibile nei neonati pretermine: si traduce quindi in restrizione di crescita extrauterina (EUGR) che ha ripercussioni negative sulla crescita futura ma anche sullo *sviluppo neuro-cognitivo*.

Tra i numerosi studi effettuati su tale problematica, uno del 2006 ha reclutato 600 bambini ELBW cercando di capire quale sia l'impatto della velocità di crescita, durante il periodo di degenza, sul neuro-sviluppo e sulla crescita stessa, ad un'età di 18 e 22 mesi corretta. Si è constatato che all'aumentare del peso recuperato e poi guadagnato, diminuiva la comparsa di esiti neurologici negativi: è stato possibile affermare questo perché miglioravano i punteggi degli indici degli esami neurologici, come l'*Indice di Sviluppo Mentale* e l'*Indice di Sviluppo Psicomotorio* (rispettivamente MDI e PDI), e diminuiva l'incidenza di paralisi cerebrale e danno neurologico. Simili risultati si videro osservando il tasso di crescita della circonferenza cranica. Inoltre un maggiore incremento di questi due parametri auxologici durante il periodo di degenza, influenzava positivamente i valori raggiunti dagli stessi a 18 mesi di età corretta.¹¹¹

Un altro studio, del 2003, ha invece cercato di correlare il catch-up growth e lo sviluppo neurologico in 219 bambini VLBW: stratificando i neonati alla nascita come AGA o SGA, si erano creati 4 gruppi di bambini: AGA alla nascita e a 2 anni, AGA alla nascita e SGA a 2 anni, SGA alla nascita e SGA a due anni, SGA alla nascita e AGA a due anni. Considerando i due gruppi nati SGA, in quello che a due anni aveva avuto un recupero (AGA) si erano registrati punteggi più alti di Indice di Sviluppo Psicomotorio (PDI); considerando i due gruppi nati AGA, in quello che a due anni aveva parametri sotto il 10° percentile (SGA), si erano registrati punteggi più bassi di PDI e di Indice di Sviluppo Mentale (MDI).¹²⁶

Uno studio condotto tra il 2004 e il 2010 presso la TIN di Neonatologia di Ancona ha provato a dimostrare che i neonati sotto le 32 settimane sono a rischio di disabilità psicomotoria reclutando 272 bambini. Le conclusioni: bambini pretermine hanno un punteggio di Bayley significativamente più basso se sono SGA o hanno una diagnosi di BPD. Non ci sono differenze statisticamente significative sugli outcomes neuromotori nelle altre patologie del pretermine prese in esame come la NEC, LOS, IVH, PDA.¹²⁷ Le Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Terza edizione (Bayley-III) sono una revisione delle precedenti versioni. Valutano lo sviluppo dei bambini attraverso cinque aree: cognitiva, del linguaggio e motoria (attraverso la somministrazione diretta degli item), socio-emozionale e comportamento adattivo (utilizzando le informazioni fornite dai genitori mediante la compilazione di un questionario).

Compreso che gli inadeguati apporti nutrizionali portano alla restrizione di crescita e questa ad un peggior sviluppo neurologico, possiamo concludere che esiste un legame tra la nutrizione e lo sviluppo neurologico, come dimostra anche un trial randomizzato controllato, effettuato su 50 bambini ELBW, in cui i casi erano nutriti con apporto di nutrienti maggiore rispetto ai controlli, e proprio i neonati che hanno avuto un'alimentazione "più aggressiva" hanno poi presentato valori di circonferenza cranica maggiori e una migliore maturazione cerebrale dimostrata mediante risonanza magnetica cerebrale.¹²⁸

La conclusione è che il fallimento della crescita è implicato tanto nello scarso sviluppo neurologico quanto nella morbidità a lungo termine¹²⁹, e proprio per migliorare questi aspetti occorrono approcci nutrizionali più adeguati, che necessitano di continuo miglioramento.

Peggiora risulta anche *l'outcome metabolico*: il neonato pretermine, come i neonati SGA e IUGR, è a maggior rischio di sviluppare durante l'infanzia o anche in età adulta, la sindrome metabolica, con tutte le problematiche che comporta.

I neonati SGA a termine e i neonati EUGR prematuri sono molto simili perché entrambi sono esposti ad un ambiente sfavorevole durante l'ultimo trimestre di gravidanza: il neonato SGA a termine però intrauterino mentre quello EUGR extrauterino. Presentano molto spesso anomalie metaboliche analoghe, come una precoce e costante insulino-resistenza, indipendentemente che siano AGA o SGA.¹³⁰

L'ambiente sfavorevole e i deficit nutrizionali inducono una sorta di riprogrammazione ormonale, influenzata anche dalla severità delle patologie postnatali e dal rapido accrescimento derivante da formule arricchite per il pretermine e dalla fortificazione del latte materno (o di banca): tutti questi aspetti sono responsabili di una redistribuzione del tessuto adiposo e di un cambiamento nella composizione corporea.

Un'importante review del 2003 sull'alimentazione dei neonati pretermine ha dimostrato che neonati con accrescimento lento, derivante da formule poco arricchite, avevano marker di insulino-resistenza inferiori rispetto ai neonati nutriti con formule arricchite ed accrescimento più rapido.¹³¹

Uno studio del 2005 ha invece correlato gli elevati livelli di insulino-resistenza alla severità delle patologie postnatali, perché queste erano associate ad un incremento del tessuto adiposo intra-addominale (marker maggiore di insulino-resistenza).¹³² Una possibile correlazione tra questi potrebbe essere l'utilizzo di farmaci steroidei: i neonati pretermine nascono molto spesso con problematiche respiratorie e ricevono corticosteroidi, farmaci sicuramente associati ad incremento del tessuto adiposo viscerale (basti pensare alla Sindrome di Cushing iatrogena).

La restrizione di crescita condiziona i parametri auxologici anche a distanza: uno studio recente ha dimostrato che è capace di condizionare addirittura le abitudini alimentare fino all'età prepubere; i bambini EUGR al momento della dimissione assumevano meno frutta e verdura e maggiori quantità di carne, snack e dolci, e svolgevano inoltre meno attività fisica.¹³³

E' ormai certo che questi bambini dovranno essere seguiti negli anni a venire con programmi nutrizionali ed educazionali per cercare di prevenire o ridurre l'insorgenza di alterazioni metaboliche tardive.

➤ CONCLUSIONI

Adeguati apporti nutrizionali, secondo le linee ESPGHAN, rappresentano la soluzione per ridurre l'incidenza di EUGR, favorire la crescita nelle fasi successive della vita e un corretto sviluppo neurologico. Bisogna però stare attenti perché uno studio del 2007 ha suscitato una grossa problematica: un accelerato catch-up growth, legato ad una nutrizione più aggressiva, sembra avere comunque un impatto negativo sull'outcome metabolico a distanza.

In realtà quindi sia la malnutrizione che la ipernutrizione in periodi critici della vita possono determinare eventi avversi e perciò lascia tale problematica ancora aperta con approcci ancora da chiarire.¹³⁴

Altra problematica suscitata riguarda le curve di crescita dei neonati prematuri che fanno riferimento alla vita fetale intra-uterina. Sono oggi considerata inadatte per una serie di ragioni. In primis, esse sono state elaborate a partire da un piccolo numero di bambini, con incertezza dell'età gestazionale, delle cause di nascita prematura e della morte del bambino stesso. In secundis, i neonati pretermine, una volta fuori dall'ambiente intrauterino, si trovano in un ambiente completamente diverso e ricevono un'alimentazione totalmente diversa. Per esempio, una maggiore percentuale di grasso corporeo nei prematuri potrebbe anche semplicemente essere legata all'adattamento all'ambiente esterno. Pertanto l'utilizzo di curve di crescita intrauterine, per valutare la crescita postnatale del neonato pretermine, necessita di una critica rivalutazione.¹³⁵

❖ OBIETTIVI DELLO STUDIO

Come già esposto nella parte introduttiva, la restrizione di crescita extra-uterina (EUGR) rappresenta uno dei tanti problemi legati alla nascita pretermine. Il primo scopo di questo studio è quindi valutare l'incidenza di EUGR per i 3 parametri auxologici fondamentali: peso, lunghezza e circonferenza cranica, prendendo in considerazione un gruppo di nati pretermine <1500 gr di peso (VLBW e ELBW) e sotto le 32 settimane (comprese).

L'individuazione dei principali fattori di rischio per la comparsa di EUGR, indagando anche, mediante questionario compilato da neomamme, eventuali problematiche insorte e precauzioni intraprese prima e durante la gravidanza.

Il raggiungimento di una corretta strategia nutrizionale per ridurre l'incidenza della restrizione di crescita durante il periodo di ospedalizzazione.

La valutazione di un ristretto gruppo di esami ematochimici, effettuati ad intervalli prestabiliti, nei neonati in esame per ricercare un'eventuale correlazione con la restrizione di crescita.

❖ PAZIENTI E METODI

➤ SELEZIONE DEI PAZIENTI E RACCOLTA DEI DATI

Nello studio sono stati inclusi bambini nati nella U.O. Neonatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (inborn) o ivi trasferiti subito dopo la nascita (outborn) tra il 1° Gennaio 2015 e il 31 Dicembre 2015, con i seguenti criteri di selezione:

- Età Gestazionale ≤ 32 settimane;
- Peso alla nascita ≤ 1500 grammi, quindi neonati VLBW e conseguentemente anche ELBW (≤ 1000 grammi);

Utilizzando tali criteri sono stati arruolati 41 pazienti, di cui 24 maschi (17 primogeniti e 7 non primogeniti) e 17 femmine (12 primogenite e 5 non primogenite).

L'età gestazionale minima è stata di 25+2 settimane, quella massima riscontrata di 32+0 settimane, con una media di 28 settimane.

Il minimo peso alla nascita registrato è stato di 606 grammi, mentre quello più alto di 1500 grammi, con una media di 1110,82 grammi.

L'età post-mestruale alla dimissione (PMA) è stata compresa tra 33+5 settimane e 46+1 settimane.

Sono stati quindi valutate le seguenti variabili, suddivisibili in:

Fattori prenatali:

- Il tipo di gravidanza: singola o gemellare, prima gravidanza o successive;
- La presenza di patologie materne gravidiche: distacco di placenta, pre-eclampsia ed eclampsia, PROM, diabete gestazionale;
- Il tipo di parto: spontaneo o cesareo;
- La nascita SGA, considerando SGA i neonati con peso alla nascita ≤ 10 centile per età gestazionale (prendendo come riferimento le curve di crescita di Bertino pubblicate nello studio del 2010;¹⁷
- La presenza di restrizione di crescita intra-uterina (IUGR);
- La somministrazione di farmaci corticosteroidi prenatali alla mamma.

Fattori neonatali:

- Il genere: sesso maschile o femminile;
- L'età gestazionale;

- Il valore in grammi del peso minimo raggiunto e il tempo impiegato, espresso in giorni di vita , per riacquistare il peso alla nascita;
- La somministrazione di alcuni farmaci particolari al neonato durante l'ospedalizzazione: metronidazolo, dopamina e dobutamina, farmaci steroidei, ibuprofene, diuretici, caffeina;
- La presenza di patologie neonatali tipiche del pretermine: anemia, ittero, IVH e relativo grado, PDA, sepsi, RDS, BPD, ROP e relativo stadio, NEC. Per le patologie respiratorie abbiamo considerato anche la necessità di assistenza ventilatoria, di tipo invasivo o non invasivo, e la durata di essa espressa in giorni; l'ittero è stato valutato come necessità di fototerapia, in quanto la totalità dei neonati pretermine di alto grado presenta ittero alla nascita; per l'anemia abbiamo considerato anche la necessità di trasfusioni di emoderivati;
- Infine la durata del periodo di degenza, dalla nascita alla dimissione, espressa in giorni.

Valutazione auxologia

Durante il periodo di degenza, i neonati sono stati monitorati attraverso i tre parametri auxologici (peso, lunghezza e circonferenza cranica): il peso settimanalmente attraverso una classica bilancia elettrica, mentre la lunghezza e la circonferenza cranica ogni 14 giorni sfruttando, rispettivamente, un infantometro ed un metro da sarta anaelastico, fino al giorno della dimissione, avvenuta ad un'età corretta uguale o di poco inferiore al termine. Basandoci sulle curve antropometriche di Bertino abbiamo ottenuto per ogni neonato delle curve di crescita per ogni parametro indicato, potendo così valutare passo passo l'andamento dei tre parametri.

La presenza di EUGR è stata definita come il riscontro di valori $\leq 10^{\circ}$ percentile per ciascuno dei tre parametri alla dimissione, e come EUGR severo il riscontro di valori $< 3^{\circ}$ percentile degli stessi.

L'andamento dello z score durante la degenza per ciascuno dei tre parametri; lo z score indica di quante deviazioni standard è sopra o sotto la media quel dato parametro, rispetto a neonati della stessa età gestazionale. In questo caso abbiamo definito come EUGR il riscontro di uno z score < -1 DS, e come EUGRsevero il riscontro di uno z score < -2 DS. Anche il calcolo dello z score si è basato sui valori delle carte antropometriche di Bertino.

Infine la valutazione “dinamica” dell’EUGR, definita come la differenza tra i valori di Z score alla nascita ed alla dimissione < -1 deviazione standard.

Aspetti nutrizionali

Sono stati valutati:

- Il numero di giorni di nutrizione parenterale;
- La presenza e la durata, espressa in giorni, della minimal enteral feeding (MEF);
- La presenza e l’eventuale durata della sospensione dell’alimentazione enterale (per la sopravvenuta presenza di patologie neonatali come sepsi, disturbi respiratori o comparsa di intolleranze alimentari);
- Lo sviluppo di enterocolite necrotizzante (NEC);
- Il tempo impiegato per il raggiungimento della full enteral feeding (FEF), cioè un’alimentazione totale enterale: spesso si registra una discrepanza, anche di durata variabile, tra il termine della nutrizione parenterale e il raggiungimento della enterale totale: in tale frangente il neonato riceve latte ma anche soluzione glucosata o infusioni simili per favorire il suo accrescimento, quando quella enterale non è capace da sola di soddisfarle;
- La tipologia di allattamento:
 1. Materno,
 2. Di Banca: ovvero latte umano donato,
 3. Formulato: ovvero una formula specifica per il pretermine,
 4. Misto: ovvero latte umano (materno o di banca) e formulato;

Gli apporti nutrizionali sono stati esaminati quotidianamente sia da un punto di vista quantitativo che da un punto di vista qualitativo.

L’alimentazione parenterale è stata valutata quotidianamente per le prime 2 settimane di vita, considerandone la dose limite totale (espressa in ml/kg), il quantitativo di ciascun macronutriente (espresso in g, mg o meq), l’intake calorico totale, quello proteico e quello non proteico (considerando la % di glucosio e lipidi). Inoltre le eventuali infusioni extra ricevute dai neonati (ad es. soluzione glucosata, NaCl o emoderivati) sono state calcolate nel totale dei liquidi ricevuti giornalmente.

L'alimentazione enterale è stata valutata per tutta la durata di quella parenterale aggiungendo le successive 2 settimane (quindi per 28 giorni), indicandone la quantità (espressa in ml /kg), le calorie, e il tipo di latte ricevuto di cui abbiamo specificato le quantità di ciascun macronutriente (esprese anch'esse in ml/kg).

Quindi è stato calcolato il quantitativo totale di liquidi, il quantitativo totale dei macronutrienti e le calorie totali, sommando l'apporto parenterale, extra e enterale; concentrandoci in particolar modo sui primi 7 giorni e calcolando la media.

Come sappiamo, la crescita è negativamente influenzata dal ridotto intake proteico e calorico, e quindi dal deficit che ne consegue, che comincia ad accumularsi nelle le prime settimane dopo la nascita, ed è difficile da recuperare durante la degenza, specialmente per i neonati con GA <31 settimane.⁹² Sulla base di tali conoscenze abbiamo calcolato per ogni paziente il deficit calorico e proteico, come espressione della differenza tra il target desiderato (rispettivamente 110 kcal/kg/die e 3,5 g/kg/die, utilizzando come riferimento i dati ESPGHAN 2010) (tabella 2) e gli apporti somministrati per via parenterale e enterale.

| Min-max | Per kg ⁻¹ · day ⁻¹ | Per 100 kcal |
|---|--|--------------|
| Fluid, mL | 135-200 | |
| Energy, kcal | 110-135 | |
| Protein, g <1 kg body weight | 4.0-4.5 | 3.6-4.1 |
| Protein, g 1-1.8 kg body weight | 3.5-4.0 | 3.2-3.6 |
| Lipids, g (of which MCT <40%) | 4.8-6.6 | 4.4-6.0 |
| Linolenic acid, mg* | 385-1540 | 350-1400 |
| α-linolenic acid, mg | >55 (0.9% of fatty acids) | >50 |
| DHA, mg | 12-30 | 11-27 |
| AA, mg [†] | 18-42 | 16-39 |
| Carbohydrate, g | 11.6-13.2 | 10.5-12 |
| Sodium, mg | 69-115 | 63-105 |
| Potassium, mg | 66-132 | 60-120 |
| Chloride, mg | 105-177 | 95-161 |
| Calcium salt, mg | 120-140 | 110-130 |
| Phosphate, mg | 60-90 | 55-80 |
| Magnesium, mg | 8-15 | 7.5-13.6 |
| Iron, mg | 2-3 | 1.8-2.7 |
| Zinc, mg [‡] | 1.1-2.0 | 1.0-1.8 |
| Copper, µg | 100-132 | 90-120 |
| Selenium, µg | 5-10 | 4.5-9 |
| Manganese, µg | ≤27.5 | 6.3-25 |
| Fluoride, µg | 1.5-60 | 1.4-55 |
| Iodine, µg | 11-55 | 10-50 |
| Chromium, ng | 30-1230 | 27-1120 |
| Molybdenum, µg | 0.3-5 | 0.27-4.5 |
| Thiamin, µg | 140-300 | 125-275 |
| Riboflavin, µg | 200-400 | 180-365 |
| Niacin, µg | 380-5500 | 345-5000 |
| Pantothenic acid, mg | 0.33-2.1 | 0.3-1.9 |
| Pyridoxine, µg | 45-300 | 41-273 |
| Cobalamin, µg | 0.1-0.77 | 0.08-0.7 |
| Folic acid, µg | 35-100 | 32-90 |
| L-ascorbic acid, mg | 11-46 | 10-42 |
| Biotin, µg | 1.7-16.5 | 1.5-15 |
| Vitamin A, µg RE, 1 µg ~ 3.33 IU | 400-1000 | 360-740 |
| Vitamin D, IU/day | 800-1000 | |
| Vitamin E, mg (α-tocopherol equivalents) | 2.2-11 | 2-10 |
| Vitamin K ₁ , µg | 4.4-28 | 4-25 |
| Nucleotides, mg | | ≤5 |
| Choline, mg | 8-55 | 7-50 |
| Inositol, mg | 4.4-53 | 4-48 |

AA = arachidonic acid; DHA = docosahexaenoic acid; IU = international unit; MCT = medium-chain triacylglycerols.

Calculation of the range of nutrients expressed per 100 kcal is based on a minimum energy intake of 110 kcal/kg.

*The linoleic acid to α-linolenic acid ratio is in the range of 5 to 15:1 (wt/wt).

[†]The ratio of AA to DHA should be in the range of 1.0-2.0 to 1 (wt/wt), and eicosapentaenoic acid (20:5n-3) supply should not exceed 30% of DHA supply.

[‡]The zinc to copper molar ratio in infant formulae should not exceed 20.

Figura 6: Apporti raccomandati di macro e micronutrienti per i neonati pretermine (ESPGHAN 2010)

Valutazione dei parametri ematochimici e dei valori dell'emogasanalisi

Per valutare l'andamento dei vari parametri biochimici, abbiamo suddiviso il periodo di degenza di ciascun neonato in 4 fasi:

1. *Fase di transizione*: corrisponde ai primi giorni di vita, fino al giorno in cui si raggiunge il peso minimo;
2. *Fase di stabilizzazione*: corrisponde ai successivi giorni di vita fino al giorno in cui si raggiunge il peso della nascita;
3. *Fase di crescita*: fase di quotidiano e progressivo incremento ponderale e di crescita;
4. *Fase pre-dimissione*: corrisponde ai giorni che precedono immediatamente la dimissione.

Dobbiamo però specificare che la durata della degenza è stata molto variabile, da un minimo di 23 ad un massimo di 139 giorni, con una media di 67 giorni; di conseguenza il numero di check-up laboratoristici non è stato lo stesso nei vari pazienti, condizionato anche dalle loro differenti condizioni cliniche, e ciò ha influenzato la possibilità di distinguere in tutti i pazienti le 4 fasi.

I parametri clinici presi in considerazione sono stati:

- Elettroliti plasmatici:
 - Fosforo: v.n. 5,4-10,9 mg/dl
 - Magnesio: v.n. 1,5-2,5 mg/dl
 - Cloro: v.n. 95-110 mEq/L
- Funzionalità renale:
 - Urea: v.n. 25-65 mg/dl
 - BUN: v.n. 3-25 mg/dl
 - Creatinina: v.n. 0,3-1,2 mg/dl
 - Proteine totali (g/dl): v.n. 4,3-7,6
- Funzionalità epatica:
 - AST: v.n. 15-60 UI/L
 - ALT: v.n. 5-25 mg/dl
 - GGT: v.n. 10-100 UI/L

- Profilo lipidico:
 - Colesterolo totale: v.n. 53-135 mg/dl
 - HDL: v.n. > 35 mg/dl
 - LDL: < 130 mg/dl raccomandato; 130-160 mod. elevato; >160 elevato
 - TG: < 200 mg/dl raccomandato; 200-400 mod. elevato; >400 elevato
- Ormoni tiroidei:
 - TSH: v.n. 1-5 mcU/ml
 - fT4: v.n. 0,8-2,4 ng/dl
- Altro:
 - ALP: v.n. 20-225 UI/L
 - Cortisolo: v.n. 1-24 mcg/dl
 - Insulina: v.n. 3-10 mcU/ml
 - 25OHD <10 ng/ml carenza; 10-30 insufficienza; 150 tossicità
- Valori emogas-analisi:
 - Glicemia: v.n. 0,50-1,50 g/dl
 - Calcio ione: v.n. 1,05-1,56 mmol/L
 - Sodio: v.n. 134-146 mEq/L
 - Potassio: v.n. 3,5-5,9 mEq/L

❖ ANALISI STATISTICA

Il software utilizzato per l'elaborazione dei dati è STATA 12 (Stata Corporation, TX, USA).

L'incidenza della restrizione di crescita extrauterina (EUGR) è stata calcolata nel gruppo in esame per i tre parametri auxologici.

L'analisi dei fattori di rischio associati allo sviluppo di EUGR, sia prenatali che postnatali, è stata eseguita calcolando l'odds ratio, oppure utilizzando il test t di uguaglianza delle medie: la scelta è dipesa dal tipo di variabili a disposizione. Fra coppie di variabili quantitative è stato calcolato il coefficiente di correlazione lineare (r) e la relativa significatività

Per valutare i diversi apporti nutrizionali abbiamo utilizzato il test t di uguaglianza delle medie e la differenza tra i vari apporti è stata considerata significativa per $p < 0,05$. E' stato inoltre calcolato l'odds ratio per identificare fattori protettivi e di rischio tra i nutrienti energetici, e fra le variabili quantitative è stato calcolato il coefficiente di correlazione lineare e la relativa significatività.

Infine la valutazione degli esami ematochimici è stata effettuata mediante il calcolo dell'odds ratio, il test t di uguaglianza delle medie (con il criterio di scelta suddetto), e tra coppie di variabili quantitative abbiamo sempre applicato la regressione lineare.

Per ciascuna correlazione è stata valutata la significatività statistica per $p < 0.05$.

❖ RISULTATI

➤ INCIDENZA DELLA RESTRIZIONE DI CRESCITA EXTRA-UTERINA

Nel periodo compreso tra il 1° Gennaio 2015 e il 31 Dicembre 2015 sono nati, o sono stati trasferiti subito dopo la nascita, 45 neonati pretermine con età gestazionale ≤ 32 settimane e con peso alla nascita ≤ 1500 grammi; di questi 2 sono andati incontro ad exitus mentre 2 sono stati precocemente trasferiti presso altri reparti di Neonatologia, pertanto il nostro studio si compone di 41 neonati, 24 maschi e 17 femmine.

Considerando il peso, alla dimissione il 73% dei neonati (30 su 41) aveva un peso $\leq 10^{\circ}$ centile, in particolare 17 maschi su 24 (70,83%), dei quali 11 sono primogeniti e 6 non primogeniti, e 13 femmine su 17 (76,47%), delle quali 9 sono primogenite e 4 non primogenite.

L'incidenza di EUGR severo, sempre per il peso, è stato del 39% con 16 neonati su 41, in particolare 11 maschi su 24 (45,83%), dei quali 7 primogeniti e 4 non primogeniti, e 5 femmine su 17 (29,41%), delle quali 3 primogenite e 2 non primogenite.

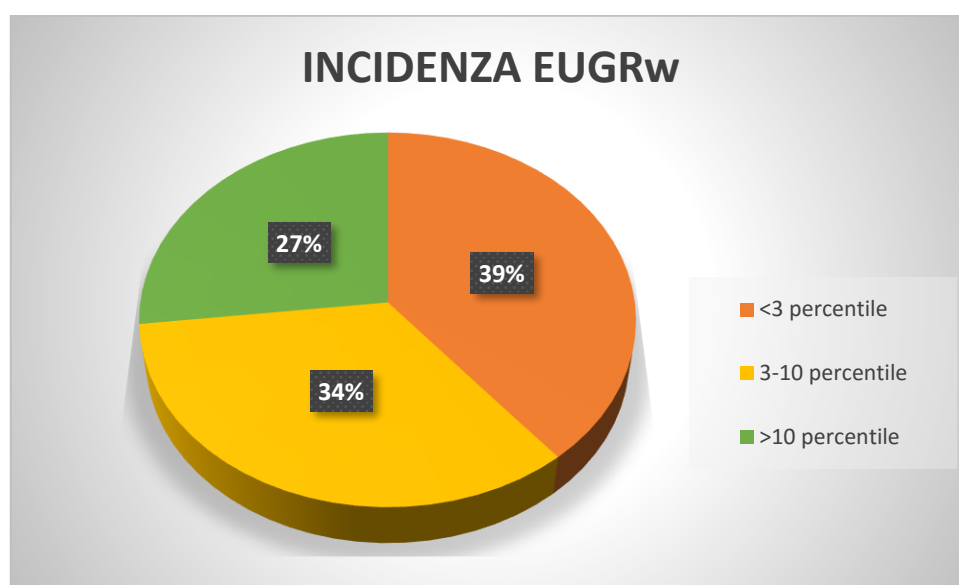


Figura 7: Incidenza di EUGRw nel gruppo di studio

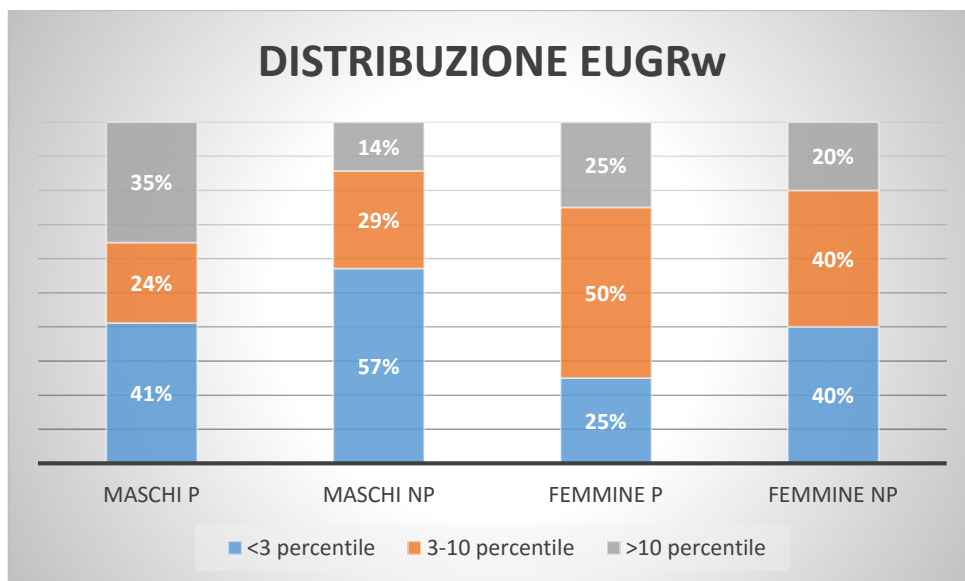


Figura 8: Distribuzione di EUGRw nel gruppo di studio

Considerando invece la lunghezza, alla dimissione il 56% dei neonati (23 su 41) presentava una lunghezza $\leq 10^{\circ}$ centile, in particolare 13 maschi su 24 (54,16%), dei quali 10 sono primogeniti e 3 non primogeniti, e 13 femmine su 17 (76,47%), delle quali 9 sono primogenite e 4 non primogenite.

L'incidenza di EUGR severo, sempre per la lunghezza, è stata del 32% con 13 neonati su 41, in particolare 8 maschi su 24 (33,3%), dei quali 7 primogeniti e 1 non primogenito, e 5 femmine su 17 (29,41%), delle quali 3 primogenite e 2 non primogenite.

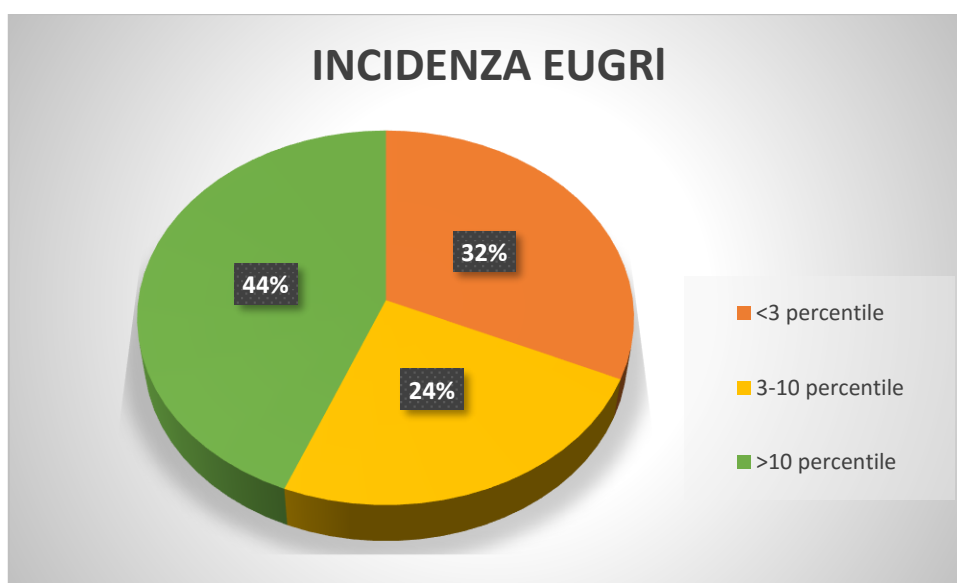


Figura 9: Incidenza di EUGRI nel gruppo di studio

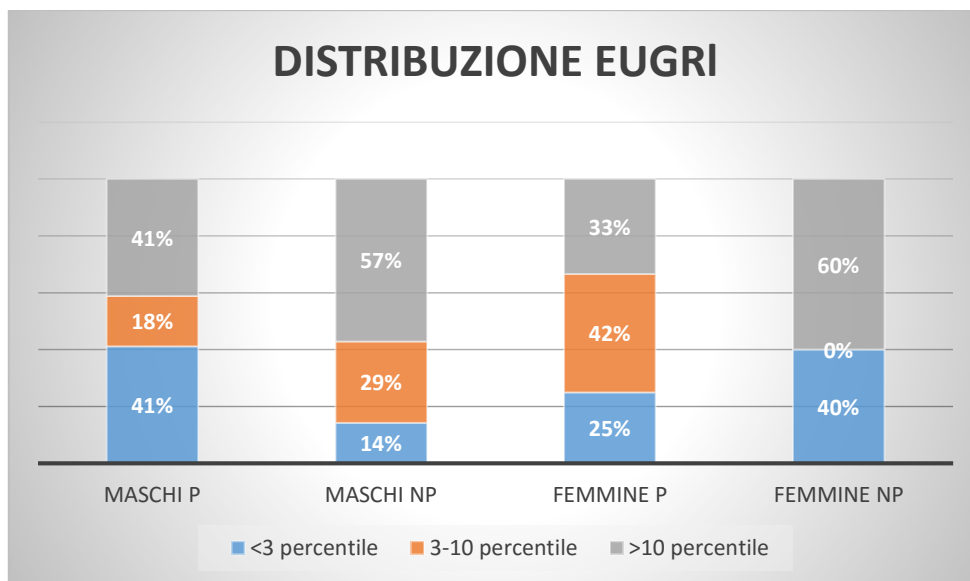


Figura 10: Distribuzione di EUGRI nel gruppo di studio

Infine per la circonferenza cranica, alla dimissione il 42% dei neonati (17 su 41) presentava una circonferenza cranica $\leq 10^{\circ}$ centile, in particolare 8 maschi su 24 (33,3%), di cui 6 primogeniti e 2 non primogeniti, e 9 femmine su 17 (52,94%), delle quali 7 primogenite e 2 non primogenite.

L'incidenza di EUGR severo per la circonferenza cranica è stata del 10% (4 su 41), in particolare 2 maschi su 24 (8,3%), entrambi primogeniti, e 2 femmine su 17 (11,76%), sempre primogenite.

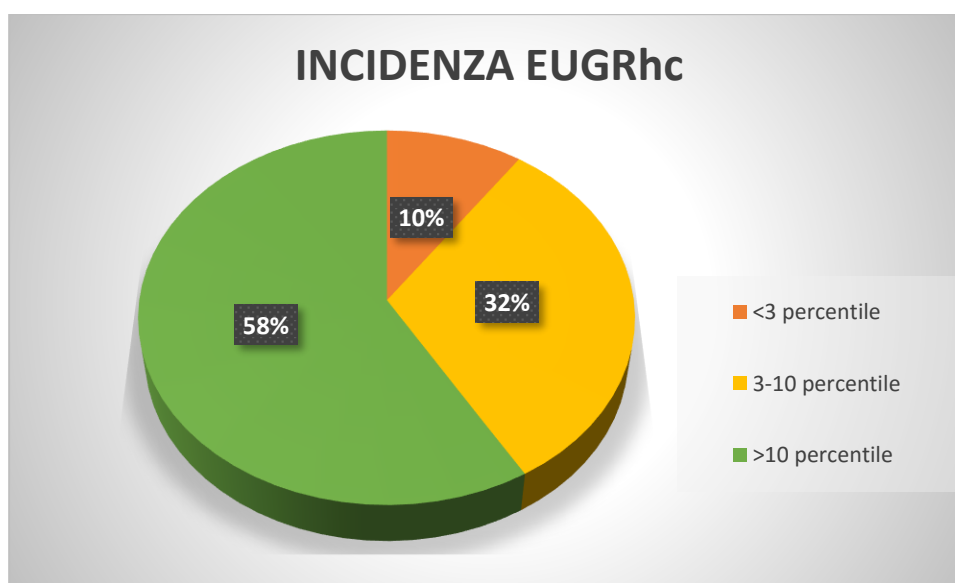


Figura 11: Incidenza di EUGRhC nel gruppo di studio

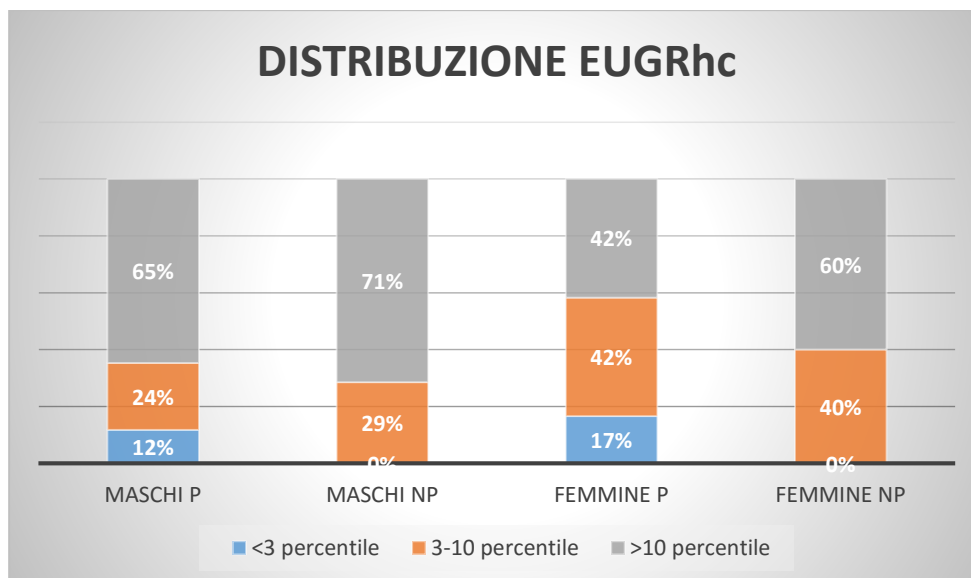


Figura 12: Distribuzione di EUGRhC nel gruppo di studio

Per fare un esempio del nostro metodo di lavoro vediamo delle curve di crescita ottenute dalle continue misurazioni periodiche: settimanali per il peso, ogni 14 giorni per la lunghezza e la circonferenza cranica.

Le prime sono di una bambina primogenita, nata SGAw (tra 3-10 centile), SGAi (<3centile) e anche SGAhc (3-10 centile); al momento della dimissione è stato riportato EUGR severo sia per peso che lunghezza ed mentre non presenta EUGR per la circonferenza cranica (>10 centile).

I valori dello z score alla dimissione ci confermano quanto detto:

- z score peso: -2,50 DS (< 3° percentile)

z score lunghezza: -2,27 DS (< 3° percentile)

- z score circonferenza cranica: -0,72 DS (> 10° percentile)

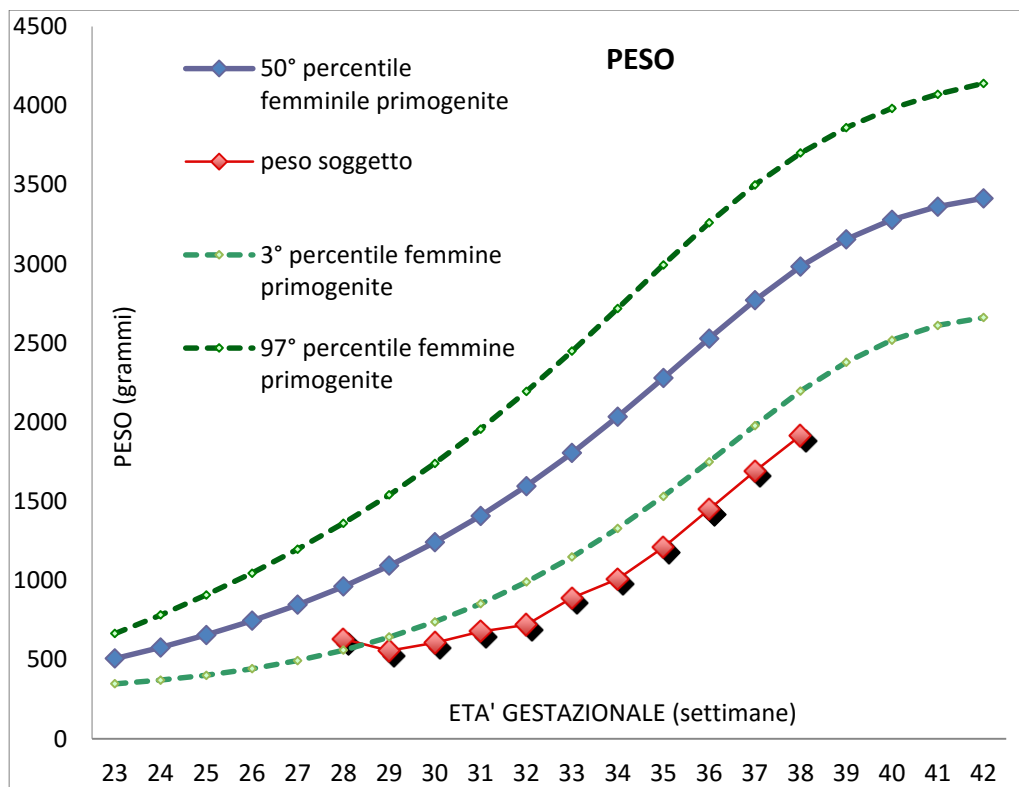


Figura 13: Curva di crescita per il peso

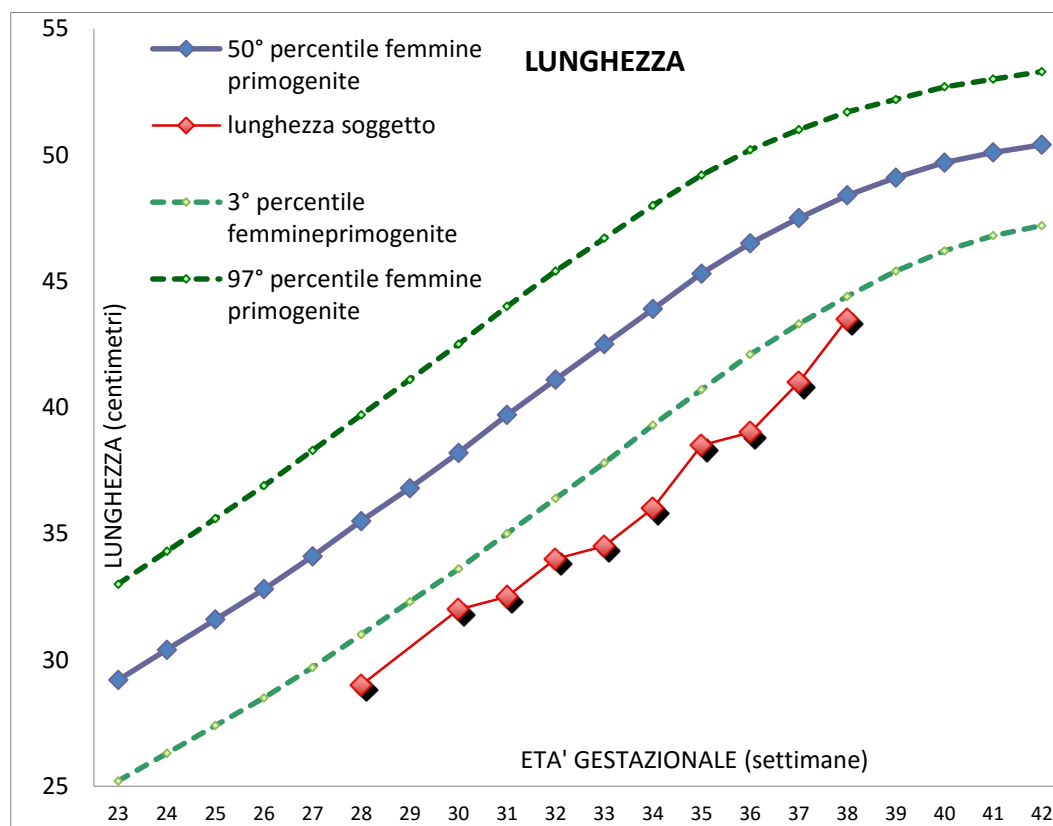


Figura 14: Curva di crescita per la lunghezza

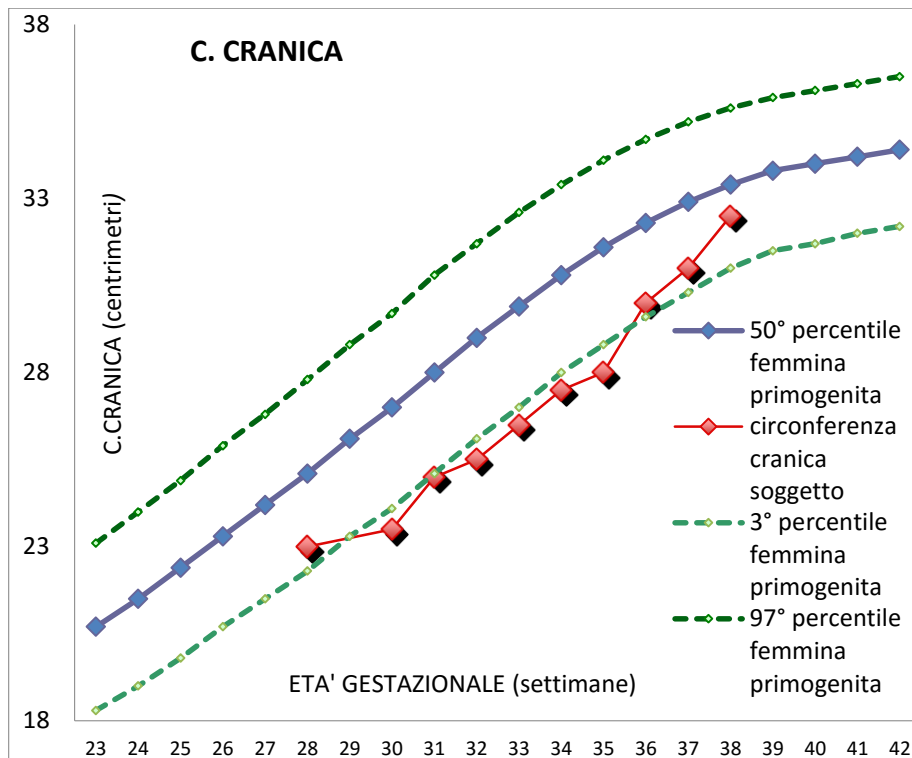


Figura 15: Curva di crescita per la circonferenza cranica

Tra i 41 neonati ci sono state 6 coppie di gemelli: tra queste abbiamo preso in considerazione una coppia di gemelle primogenite, entrambe femmine, e abbiamo valutato la loro crescita durante il periodo di degenza ed eventuali differenze.

La prima nata, al momento del parto, non era SGA per nessuno dei 3 parametri auxologici, mentre al momento della dimissione si presentava EUGR per peso, lunghezza e addirittura EUGR severo per la circonferenza cranica.

Anche la seconda nata non era SGA al momento della nascita, e al momento della dimissione era EUGR per il peso e la circonferenza cranica, ma era oltre il 10° centile per quanto riguarda la lunghezza.

Nonostante fossero entrambe AGA al momento della nascita, sono andate incontro a sviluppare EUGR per quasi tutti i parametri auxologici.

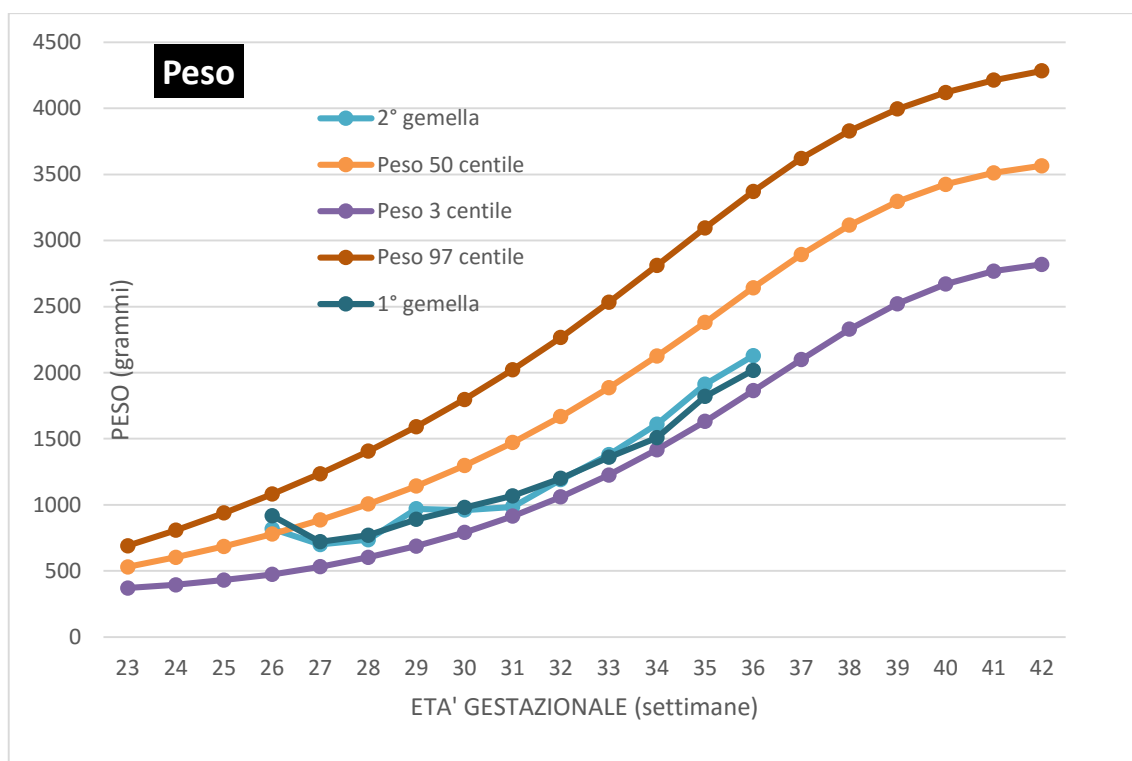


Figura 16; Curva di crescita per il peso

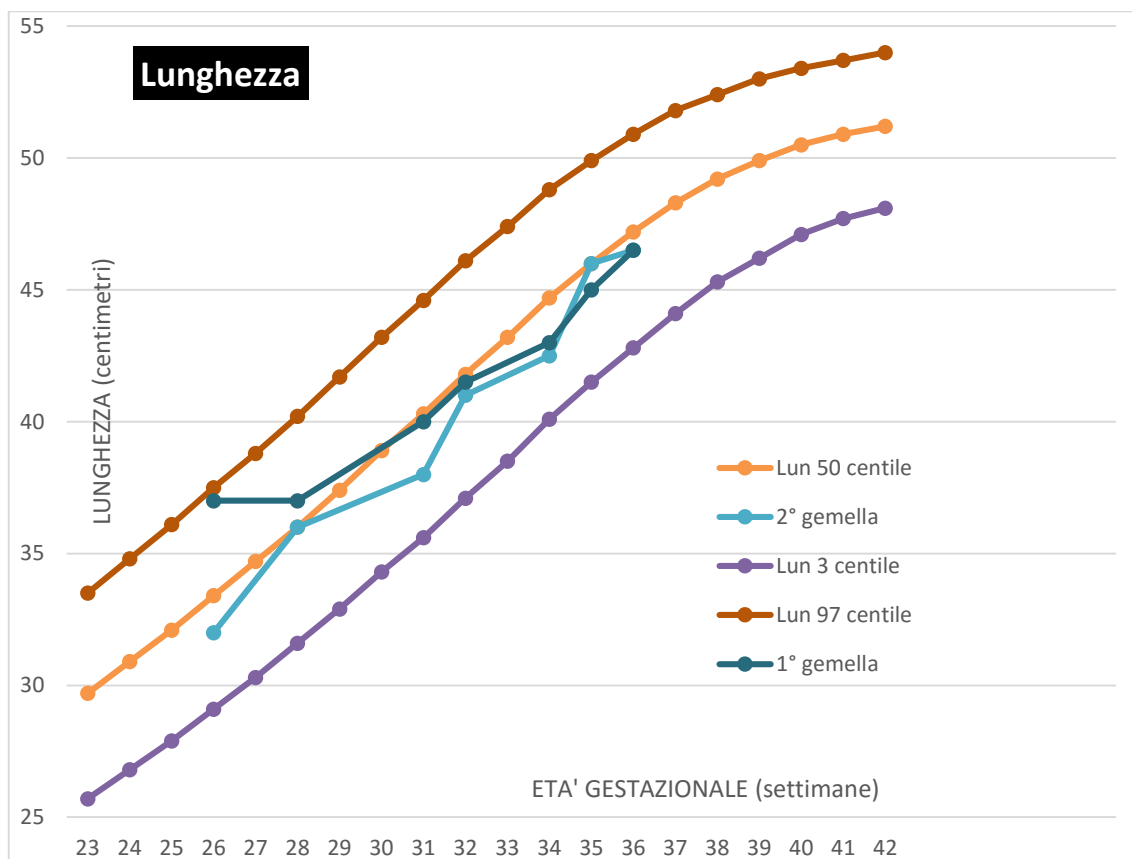


Figura 17: Curva di crescita per la lunghezza

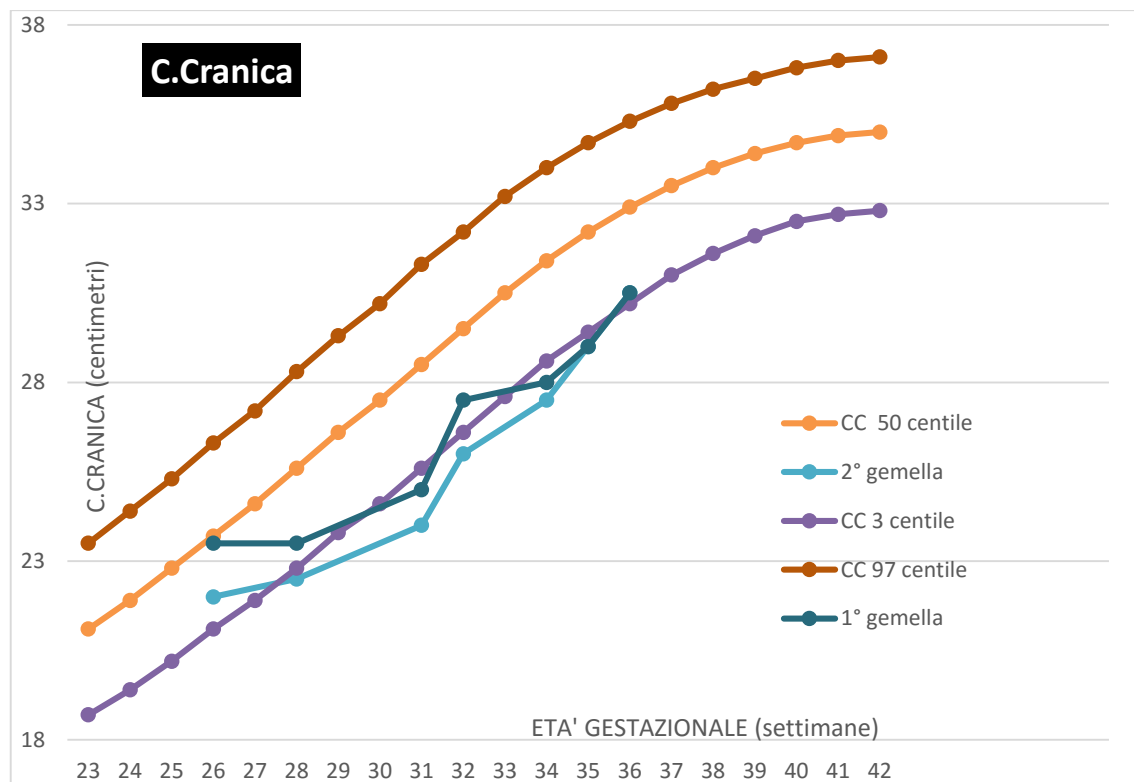


Figura 18: Curva di crescita per la circonferenza cranica

➤ **PRINCIPALI FATTORI DI RICHIO PRENATALI E POSTNATALI ASSOCIATI A EUGR**

Attraverso l'uso di questionari abbiamo interrogato le mamme per cercare la presenza di **fattori di rischio materni e gravidici** associabili a prematurità e a restrizione di crescita.

Tra questi abbiamo indagato:

- Gravidanza sopra i 35 anni;
- Origine della mamma, stato civile e titolo di studio;
- Gravidanza non desiderata e mancata sospensione dei metodi contraccettivi;
- Ricorso alla procreazione assistita e a terapia con ormoni per stimolare l'ovulazione;
- Altezza della mamma e peso al momento di rimanere incinta, alla prima visita ostetrica e a fine gravidanza;
- Assenza di supplementazione vitaminica e di acido folico o ritardo nell'assunzione;
- Assunzione di farmaci a partire dall'ultimo trimestre di mestruazione e presenza di patologie croniche in terapia;
- Numero di sigarette/die fumate prima e durante la gravidanza, numero di drink/settimana prima e durante la gravidanza, numero di caffè/die prima e durante la gravidanza;
- Assenza di controlli per malattie infettive come rosolia e varicella;
- Mancata attività lavorativa in gravidanza ed eventuale esposizione a sostanze chimiche;
- Numero di pasti prima e durante la gravidanza, alimentazione vegetariana, scarsa assunzione di frutta e verdura, mancata attività fisica durante la gravidanza;
- Ipotiroidismo materno e assenza di controlli in gravidanza per la funzione tiroidea, mancata supplementazione iodica.

Analizzando i risultati con diverse analisi statistiche abbiamo ottenuto le seguenti relazioni:

- Per la comparsa di EUGR <10 per la circonferenza cranica abbiamo applicato il calcolo dell'Odd Ratio (questo definisce una associazione tra un fattore di rischio e un dato evento, in questo caso la restrizione di crescita, positiva quando il valore

di Odds Ratio (OR) è > 1 , e la significatività statistica di tale associazione si ha per valori di $p < 0,05$) e dal nostro studio possiamo concludere come il *maggior peso alla prima visita ostetrica* sia un fattore protettivo per lo sviluppo di EUGRcc <10 con un OR di 0,77 e una $p=0,07$, probabilmente legata ad una carenza numerica del campione (OR 0,77 [95% CI 0,58 – 1,02] * $p=0,07$).

- Non sono emerse significatività statistiche per la comparsa di EUGR <10 per la lunghezza.
- Sempre con il calcolo dell'Odd Ratio sono invece stati identificati come fattori protettivi per non sviluppare EUGR peso <10 la *procreazione assistita* (OR 0,95 [95% CI 0,08 – 1,10] * $p=0,060$) e il *maggior peso a fine gravidanza* (OR 0,84 [95% CI 0,71 – 1,00] * $p=0,052$).

| Fattori protettivi EUGRcc | ODD RATIO | p |
|---------------------------------------|-----------|-------|
| Maggior peso alla 1° visita ostetrica | 0,77 | 0,07 |
| Fattori protettivi EUGRp | ODD RATIO | p |
| Procreazione assistita | 0,95 | 0,06 |
| Maggior peso fine gravidanza | 0,84 | 0,052 |

Tabella 2: Fattori protettivi materni e gravidici per EUGR

- Attraverso l'applicazione della regressione lineare emerge correlazione positiva tra lo Z score della CC alla dimissione e il *peso alla fine della gravidanza* (Coef 0,07 [95% CI 0,06 – -0,00] * $p=0,062$).
- Sempre attraverso la regressione lineare emerge una doppia correlazione negativa tra lo Z score della lunghezza alla dimissione con *il numero di drink/settimana* (Coef -0,82 [95% CI -1,48 – -1,19] * $p=0,014$) e di *sigarette/die* (Coef -0,11 [95% CI -0,23 – 0,02] * $p=0,087$) per entrambi nei 12 mesi precedenti.

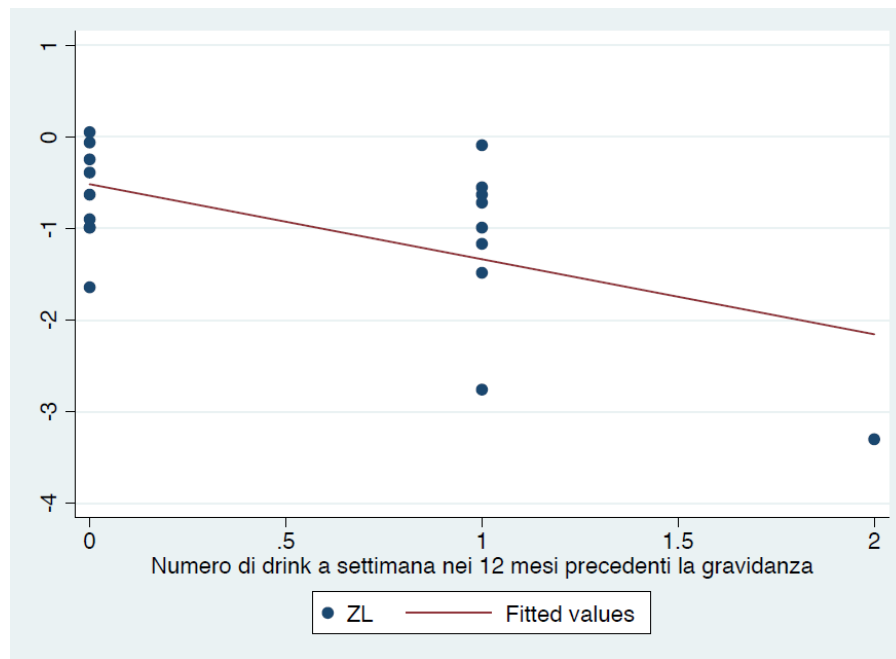


Figura 19: Correlazione lineare tra lo Z score per la lunghezza alla dimissione e il numero di drink a settimana nei 12 mesi precedenti la gravidanza

- Più numerose le correlazioni attraverso l'applicazione del Test t di Student delle medie: dal confronto delle medie in cm della lunghezza alla dimissione si evidenzia che i nati da mamme che hanno assunto *farmaci dall'ultima mestruazione al primo trimestre di gravidanza* hanno una media di 44,86 che è minore di coloro che non li hanno assunti 47,64 (Farmaci assunti dall'ultima mestruazione $44,86 \pm 0,42$ vs farmaci non assunti $47,64 \pm 0,96$, * $p=0,0079$); infine i nati da mamme che *non hanno lavorato in gravidanza* hanno una media di 47,76 superiore rispetto a quelli nate da mamme che hanno lavorato 44,77 (Mancata attività lavorativa durante gravidanza $47,76 \pm 0,76$ vs Attività $44,77 \pm 0,48$, * $p=0,0032$)
- Mediante regressione lineare emerge una correlazione positiva tra lo Z score del peso alla dimissione con il *peso della mamma a fine della gravidanza* (Coef 0,06 [95% CI 0,01 – 0,12] * $p=0,031$) e una correlazione negativa con il *numero di sigarette nei 12 mesi precedenti la gravidanza* (Coef -0,17 [95% CI -0,30 – -0,05] * $p=0,010$).

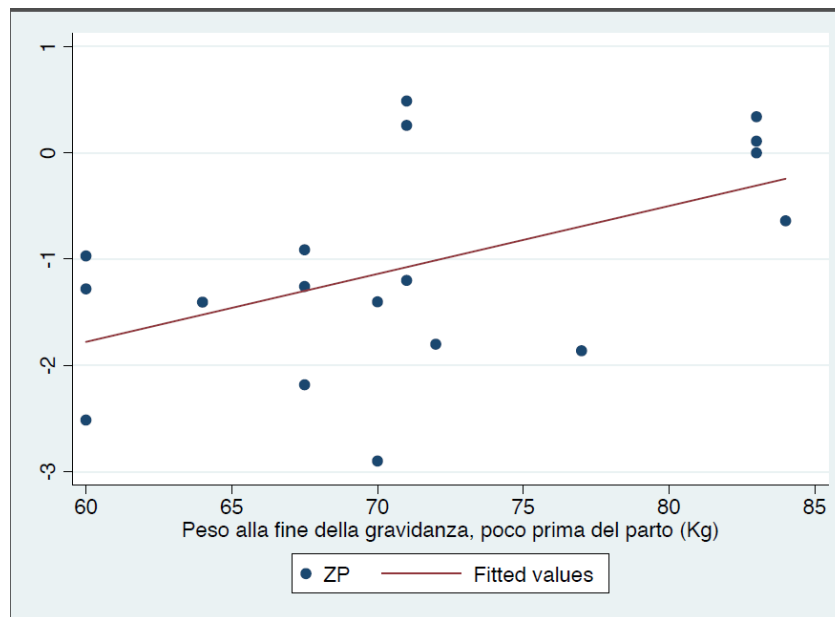


Figura 20: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e il peso materno alla fine della gravidanza

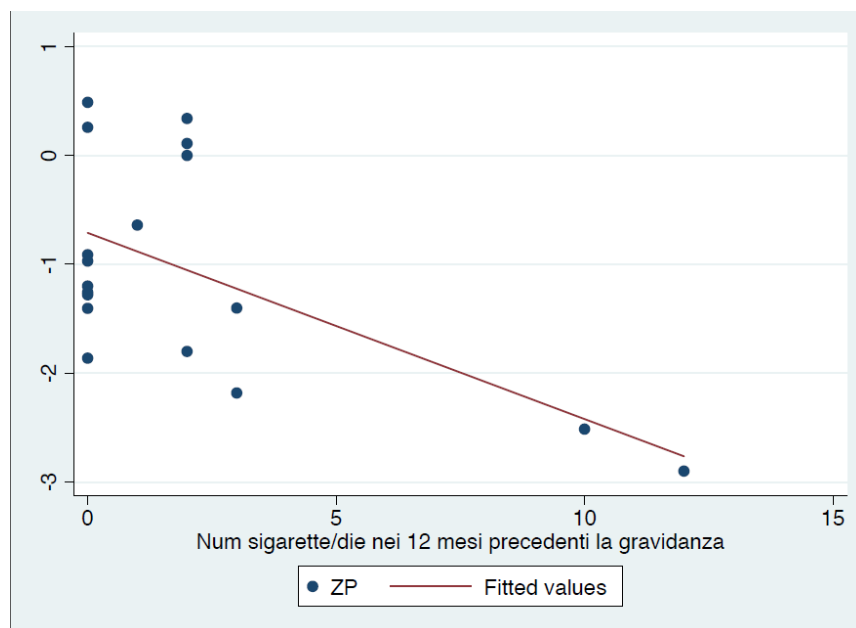


Figura 21: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e il numero di sigarette/die nei 12 mesi precedenti la gravidanza.

- Applicando il Test t abbiamo invece ottenuto: dal confronto delle medie in grammi alla dimissione possiamo dire che i neonati che *non hanno avuto la supplementazione vitaminica in gravidanza* hanno una media di 2437,5 inferiore a quella dei neonati che l'hanno avuta che è 3268 (Mancata supplementazione vitaminica $2437,69 \pm 86,37$ vs Supplementazione 3268 ± 304 , $*p=0,0062$);

importante sottolineare come i nati da mamma che *non hanno assunto acido folico in gravidanza* presentano una media in grammi di 2453,67 inferiore rispetto ai nati da mamma che hanno assunto acido folico con media di 2911,33 (Assenza acido folico 2453,67 \pm 90,74 vs acido folico 2911,33 \pm 397,51, *p=0,09); si evince infine che i nati da mamma che *non hanno lavorato durante la gravidanza* hanno un media di 2822,86 che è superiore rispetto ai nati da mamme che hanno lavorato che è di 2343,55 (Mancata attività lavorativa in gravidanza 2822,857 \pm 162,50 vs Attività 2343,55 \pm 100,4, *p=0,017).

| | NO vitamine in gravidanza | SI vitamine in gravidanza | p |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Media peso \pm DS | 2437,69 \pm 86,37 | 3268 \pm 304 | 0,006 |
| | NO acido folico in gravidanza | SI acido folico in gravidanza | |
| Media peso \pm DS | 2453,67 \pm 90,74 | 2911,33 \pm 397,51 | 0,09 |

Tabella 1: Test t di Student per assunzione vitamine e acido folico in gravidanza

In seguito abbiamo valutato i **fattori prenatali**, valutando come questi avrebbero potuto incidere sulla restrizione di crescita extrauterina per i 3 parametri auxologici; tra questi abbiamo studiato:

- Parto Cesareo;
- Preeclampsia/eclampsia;
- PROM;
- Gemellarità;
- Nascita SGA.

Il calcolo dell'Odd Ratio ci consente di osservare delle associazioni positive, seppur non statisticamente significative ($p > 0,05$), per la maggior parte dei fattori elencati. La mancanza di significatività si può spiegare con la scarsa numerosità del campione, ed è ragionevole pensare che all'aumentare di questo aumenterebbe la forza dell'associazione, fino a risultare statisticamente significativa.

E' però emerso come per lo sviluppo di EUGRp sono fattori di rischio significativi la gemellarità con un OR di 3,6 (OR 0,25 [95% CI 1,34 – 9,70] *p=0,011), la preeclampsia (OR 2,5 [95% CI 1,2 – 5,02] *p=0,014) e la nascita SGA (OR 2,17 [95% CI 1,09 – 4,30] *p=0,027).

| <i>Fattore di rischio per EUGRp</i> | <i>Odds Ratio</i> | <i>p</i> |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|
| <i>Parto cesareo</i> | <i>2,5</i> | <i>0,27</i> |
| <i>Preeclampsia/eclampsia</i> | <i>2,5</i> | <i>0,014</i> |
| <i>PROM</i> | <i>1,76</i> | <i>0,630</i> |
| <i>Gemellarità</i> | <i>3,6</i> | <i>0,011</i> |
| <i>Nascita SGA</i> | <i>2,1</i> | <i>0,027</i> |

Tabella 2: Fattori di rischio prenatali per EUGRp

| Fattore di rischio per EUGRI | Odds Ratio | p |
|------------------------------|------------|------|
| Parto cesareo | 3,60 | 0,16 |
| Preeclampsia/eclampsia | 1,89 | 0,49 |
| PROM | 1,25 | 0,5 |
| Gemellarità | 1,14 | 0,83 |
| Nascita SGA | 4,62 | 0,23 |

Tabella 3: Fattori di rischio prenatali per EUGRI

| Fattore di rischio per EUGRcc | Odds Ratio | p |
|-------------------------------|------------|-------|
| Parto cesareo | 1,97 | 0,45 |
| Preeclampsia/eclampsia | 3,38 | 0,19 |
| PROM | 7,07 | 0,095 |
| Gemellarità | 1,87 | 0,33 |
| Nascita SGA | 3,07 | 0,37 |

Tabella 4: Fattori di rischio prenatali per EUGRcc

Mentre dall'esecuzione del Test t delle medie si ottiene:

- Dal confronto delle medie in cm delle cc alla dimissione si evidenzia che i *nati da parto cesareo* presentano una media di cc in cm alla dimissione di 32,76, maggiore rispetto a quelli nati da parto naturale che hanno una media di 31.

(Nati da parto cesareo $32,76 \pm 0,28$ vs nati da parto naturale $31,57 \pm 0,74$, $*p=0,09$) e che i nati da mamma con PROM presentano una media di cc in cm alla dimissione di 30,9 inferiore rispetto a quelli nati da mamma in assenza di PROM che hanno una media di 32,79 (Prom $30,9 \pm 0,56$ vs non prom $32,79 \pm 0,28$, $*p=0,021$).

- Non esistono correlazioni dal confronto delle medie in cm della lunghezza per quanto riguarda i fattori prenatali.
- Invece dal confronto delle medie del peso in grammi alla dimissione possiamo dire che i nati da mamma con PROM presentano una media di peso in grammi di 1597 inferiore rispetto ai nati da mamma senza PROM che hanno una media di 2397,22 (Prom $1597 \pm 350,53$ vs non prom $2397,22 \pm 81,78$, $*p=0,0029$).

Abbiamo infine valutato anche i **fattori postnatali**:

- VMI > 4 giorni;
- PDA;
- Sepsi;
- NIVM > 28° giorno;
- BDP;
- Cortisonici post-natali;
- Nutrizione parenterale > 21 giorni; la scelta del cut-off dei 21 giorni è dipesa dal fatto che in media i nostri neonati hanno ricevuto una nutrizione di tipo parenterale (totale o parziale) per 3 settimane, e abbiamo quindi voluto vedere se una durata sopra la media, e quindi un raggiungimento tardivo dell'alimentazione enterale totale potessero essere fattori di rischio.
- Inizio Nutrizione parenterale totale > 21° giorno;
- Allattamento materno o di banca.

Per quanto riguarda i risultati:

- Per la lunghezza, abbiamo trovato correlazione negativa tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e il *giorno di inizio dell'alimentazione enterale totale* (Coef -0,03 [95% CI -0,05 – -0,00] $*p=0,049$).

- C'è correlazione negativa tra lo Z score della circonferenza cranica alla dimissione e la *sospensione dell'alimentazione enterale espressa in giorni* (Coef -0,01 [95% CI -0,03 – 0,00] *p=0,056)
- Dal Test t delle medie si evince che dal confronto delle medie delle cc in cm alla dimissione la media in cm dei neonati con *anemia* è di 32,78 inferiore rispetto a quella dei non anemici di 31 (Anemia 32,78 ± 0,26 vs non anemia 31 ± 1,05, *p=0,031).
- Infine dal confronto delle medie del peso in grammi alla dimissione la media in gr dei neonati con *anemia* è di 2370,31 inferiore rispetto ai neonati non anemici che è di 1794,4 (Anemia 2370,31 ± 97,43 vs non anemia 1794,4 ± 118,94, *p=0,0375); mentre la media di quelli in cui è stata usata la *dobutamina* è di 1493 inferiore rispetto a quelli in cui non è stata usata che è di 2341 (Dobutamina 1493 ± 1273 vs non dobutamina 2341 ± 78,31, *p=0,044).

| | EUGR p | | EUGR l | | EUGR cc | |
|--------------------------------|------------|------|------------|------|------------|------|
| Fattori di rischio | Odds Ratio | p | Odds Ratio | p | Odds Ratio | p |
| VMI > 4 giorni | 1,13 | 0,26 | 1,01 | 0,9 | 1,12 | 0,26 |
| PDA | 3,3 | 0,26 | 1,29 | 0,48 | 2,55 | 0,17 |
| Sepsi | 2,29 | 0,47 | 1,19 | 0,62 | 2,29 | 0,47 |
| NIVM > 28' giorno vita | 1,01 | 0,70 | 1,47 | 0,46 | 2,03 | 0,21 |
| BPD | 1,90 | 0,46 | 1,58 | 0,21 | 1,9 | 0,46 |
| Cortisonici post-natali | 2,71 | 0,66 | 1,36 | 0,43 | 2,7 | 0,47 |
| N. parenterale > 21 giorni | 1,04 | 0,32 | 1,63 | 0,58 | 1,04 | 0,31 |
| N.enterale totale > 21° giorno | 1,04 | 0,21 | 1,01 | 0,79 | 1,04 | 0,21 |

Tabella 5: Fattori di rischio postnatali per EUGR

Per gli altri fattori vale la considerazione fatta per i fattori di rischio prenatali: pur risultando evidente dai valori di Odds Ratio > 1 un loro ruolo come fattori di rischio per la restrizione di crescita, l'associazione non risulta statisticamente significativa, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione in esame.

➤ NUTRIZIONE E CRESCITA

Abbiamo preso in considerazione le medie degli apporti nutrizionali dei primi 7 giorni nel nostro gruppo di studio e li abbiamo confrontati con quelli attualmente raccomandati dalle linee ESPGHAN 2010: le medie per l'apporto calorico, proteico, glucidico e lipidico sono risultate inferiori rispetto a quelle attese, motivo per cui i nostri neonati hanno sviluppato restrizione di crescita.

| | MEDIA \pm DS (ESPGHAN) | MEDIA \pm DS (2015) |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| CARBOIDRATI TOT (g/kg/die) | 10,5 – 12,0 | 10.10 \pm 1.03 |
| LIPIDI TOT (g/kg/die) | 4,4 -6,0 | 2.37 \pm 0.37 |
| PROTEINE TOT (g/kg/die) | 3,6 – 4,1 (<1000gr) 3,2 – 3,6 (>1000gr) | 2.86 \pm 0.36 |
| CALORIE TOT (g/kg/die) | 110 - 135 | 73.89 \pm 8.26 |

Tabella 6: Confronto tra le medie degli apporti nutrizionali nel nostro gruppo di studio e quelli consigliati dalle linee ESPGHAN

Sulla base di questa evidenza abbiamo cercato di capire se questi deficit, in particolare il proteico, abbia influenzato i valori del peso alla dimissione e degli altri parametri auxologici.

- L'analisi dei dati evidenzia come il maggior apporto di *proteine totali* sia un fattore protettivo per lo sviluppo di EUGR peso <10 con un OR di 0,15 (OR 0,15 [95% CI 0,02 – 1,15] *p=0,068), così come l'apporto di *proteine e lipidi per via endovenosa*, rispettivamente (OR 0,38 [95% CI 0,00 – 0,67] *p=0,025) e (OR 0,09 [95% CI 0,01 – 1,09] *p=0,058).

| Fattori di rischio EUGR peso | Odds Ratio | p |
|------------------------------|------------|-------|
| Proteine totali | 0,15 | 0,068 |
| Proteine per endovena | 0,38 | 0,025 |
| Lipidi per endovena | 0,09 | 0,058 |

Tabella 7: Fattori di rischio nutrizionali per EUGRp

- Per quanto riguarda lo Z score cc <10 alla dimissione si evince una correlazione positiva tra questo e la *quantità di proteine endovena* (Coef 0,96 [95% CI 0,06 – 1,87] *p=0,038).

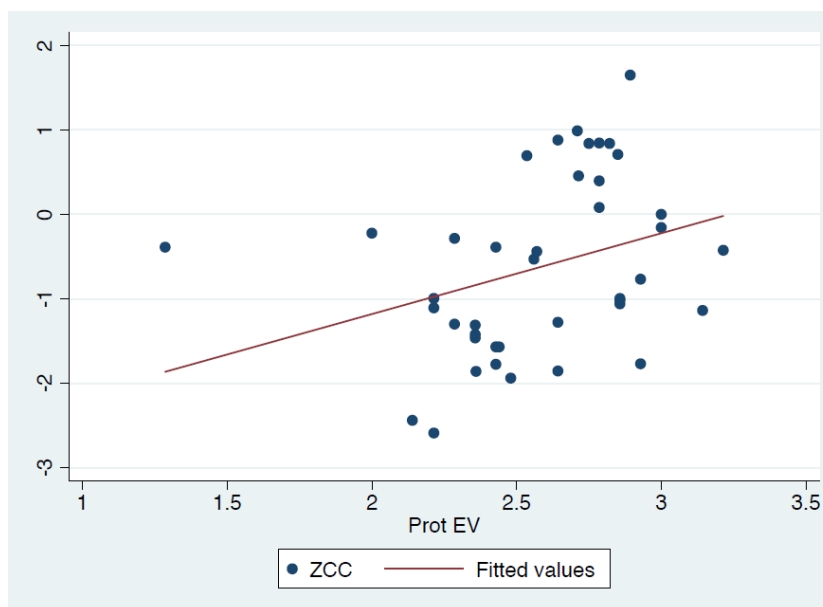


Figura 22: Correlazione lineare tra lo Z score della cc alla dimissione e la somministrazione di proteine per endovena

- Per lo Z score peso dimissione vale anche qui la correlazione positiva con le *proteine totali e il calcio totale*, rispettivamente (Coef 0,89 [95% CI 0,04 – 1,74] *p=0,04) e (Coef 0,05 [95% CI 0,00 – 0,09] *p=0,043).

Ancora correlazione positiva con le *proteine e i lipidi per via endovenosa*, rispettivamente (Coef 0,98 [95% CI 1,14 – 1,83] *p=0,024) e (Coef 1,05 [95% CI 0,22 – 1,89] *p=0,014), ed anche con il calcio ev (Coef 0,06 [95% CI 0,01 – 0,10] *p=0,017).

Sempre correlazione negativa con i *rapporti Azoto/Kal e Kal/Prot*, rispettivamente (Coef -0,02 [95% CI -0,04 – 0,00] *p=0,062) e (Coef -0,11 [95% CI -0,20 – -0,02] *p=0,014), mentre il *rapporto Ca/P* ha correlazione positiva con lo Z score peso dimissione (Coef 0,04 [95% CI 0,00 – 0,07] *p=0,049).

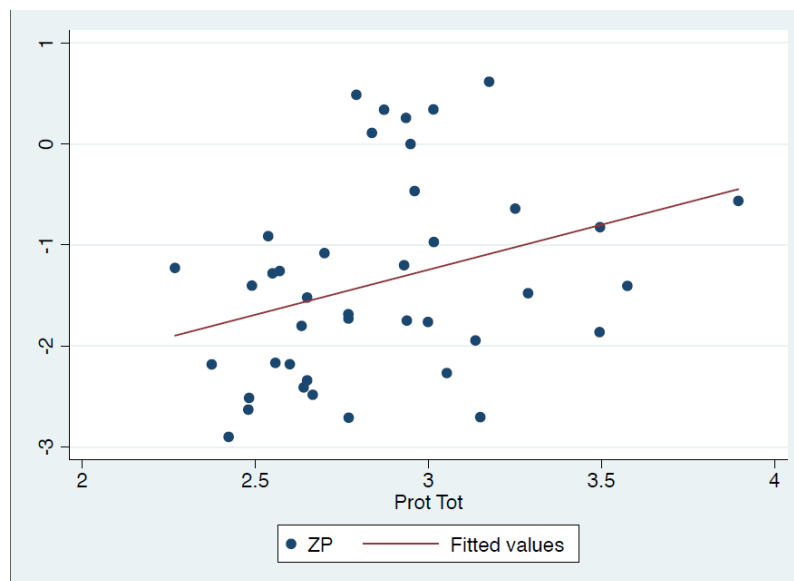


Figura 23: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e le proteine totali somministrate nell'alimentazione enterale e parenterale.

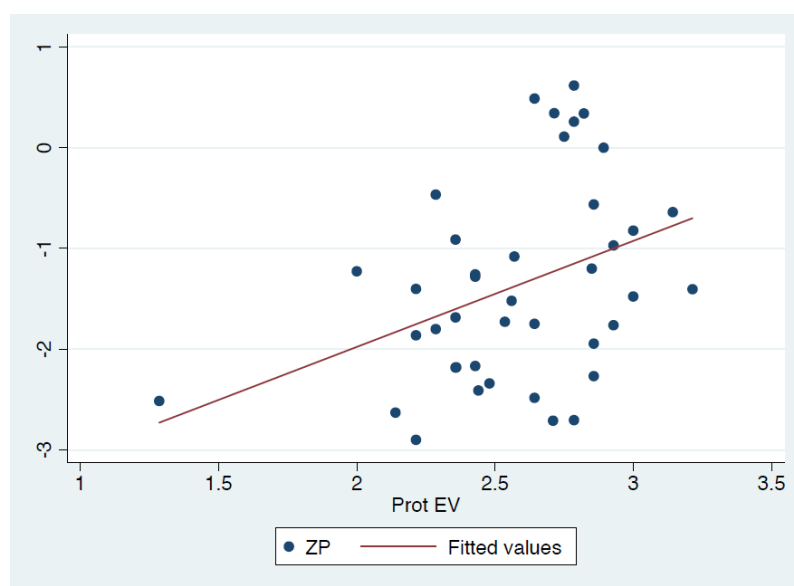


Figura 24: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e le proteine somministrate per via endovenosa.

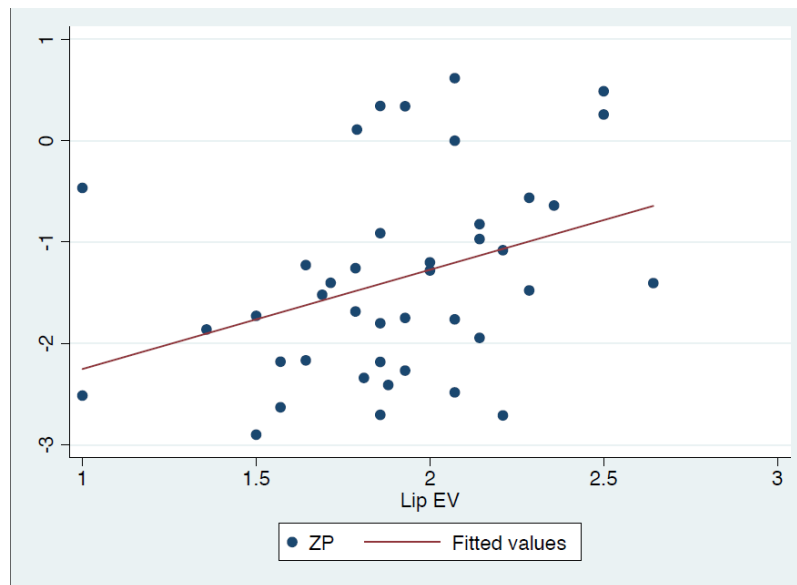


Figura 25: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e i lipidi somministrati per via endovenosa.

L'allattamento misto (latte materno/di banca più formulato) è risultato un fattore di protezione per lo sviluppo di EUGR lunghezza <10 con un OR di 0,16 (OR 0,16 [95% CI 0,03 – 0,86] *p=0,033). Al contrario l'allattamento esclusivamente materno o di banca è risultato fattore di rischio per tutti e 3 i parametri auxologici.

EUGRpeso<10 (OR 6,13 [95% CI 6,03 – 6,25] *p=0,014)

EUGRlunghezza<10 (OR 4,5 [95% CI 0,97 – 20,87] *p=0,054)

EUGRcc<10 (OR 11,45 [95% CI 10,03 – 12,25] *p=0,023)

➤ CORRELAZIONE DELLA CRESCITA CON L'ANDAMENTO DEI PARAMETRI EMATO-CHIMICI

Per quanto riguarda i valori degli elettroliti plasmatici (sodio, potassio, calcio, fosforo, magnesio, cloro) e la glicemia, abbiamo valutato l'andamento di questi parametri nelle varie fasi di degenza, e tramite il test del chi quadro e la regressione lineare, abbiamo ricercato la presenza di correlazioni tra tale andamento e la restrizione di crescita extrauterina.

Ricordiamo che per valutare l'andamento dei vari parametri biochimici, abbiamo suddiviso il periodo di degenza di ciascun neonato in 4 fasi:

1. *Fase di transizione*: corrisponde ai primi giorni di vita, fino al giorno in cui si raggiunge il peso minimo;
 2. *Fase di stabilizzazione*: corrisponde ai successivi giorni di vita fino al giorno in cui si raggiunge il peso della nascita;
 3. *Fase di crescita*: fase di quotidiano e progressivo incremento ponderale e di crescita;
 4. *Fase pre-dimissione*: corrisponde ai giorni che precedono immediatamente la dimissione.
-
- Per la comparsa di EUGR peso <10 è risultato un fattore protettivo il *K (ega) nel 3° periodo* (OR 0,21 [95% CI 0,04 – 0,99] *p=0,049) e un fattore di rischio il *Ca (ega) sempre nel 3° periodo* (OR -55398,97 [95% CI 3,26 – 9,42] *p=0,028).
 - Per lo Z score peso alla dimissione esiste correlazione negativa con il *Ca (ega) nel 3° periodo* (Coef -2,90 [95% CI -5,09 – -0,71] *p=0,011).
 - E' emersa invece correlazione negativa tra lo Z score della cc alla dimissione e la *glicemia nel 1° periodo e nel 3° periodo*, la *media del Na nel 1° periodo*, rispettivamente (Coef -1,78 [95% CI -3,57 – 0,00] *p=0,051) e (Coef -4,16 [95% CI -7,61 – -0,71] *p=0,019), (Coef -0,10 [95% CI -1,19 – 0,00] *p=0,048).
 - Infine abbiamo evidenziato correlazione positiva tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e la *media del fosforo nel 2° e 3° periodo*, (Coef 0,46 [95% CI 0,19 – 0,72] *p=0,001) e (Coef 0,26 [95% CI -0,09 – 0,54] *p=0,058).

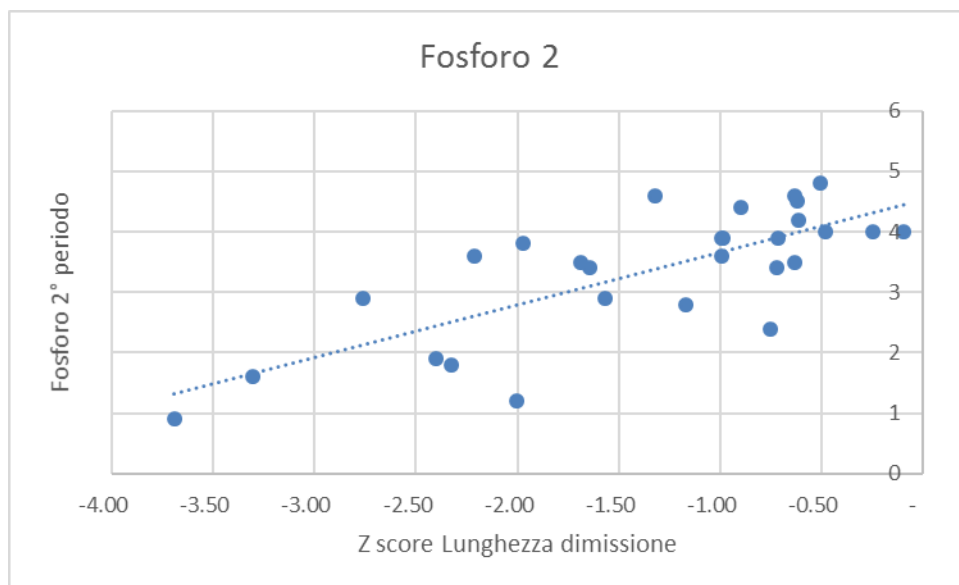


Figura 26: Correlazione lineare tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e i valori di Fosforo nel 2° periodo

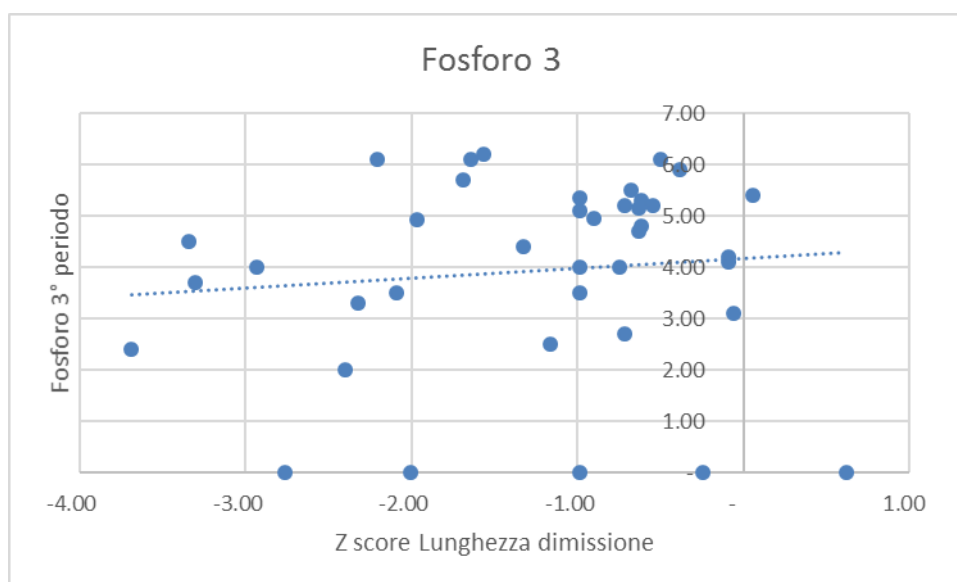


Figura 27: Correlazione lineare tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e i valori di Fosforo nel 3° periodo

Sempre nei 4 periodi abbiamo valutato l'andamento di alcuni altri esami ematochimici, quali la funzionalità epatica e renale, il profilo lipidico, l'andamento degli ormoni tiroidei, l'insulina e l'IGF-1, la fosfatasi alcalina, il cortisolo e la vitamina D, e il loro rapporto con la restrizione di crescita extrauterina per i 3 parametri auxologici.

Nel 1° periodo abbiamo evidenziato una correlazione negativa tra lo Z score della cc alla dimissione e il *TSH* (Coef -0,50 [95% CI -0,99 – 0,01] *p=0,054) e la *creatinina* (Coef -2,58 [95% CI -4,71 – -0,48] *p=0,019).

Anche per lo Z score della lunghezza alla dimissione si evince correlazione negativa con il *TSH* (Coef -0,45 [95% CI -0,84 – 0,05] *p=0,035) e una correlazione positiva con l'*IGF-1* (Coef 0,10 [95% CI 0,02 – 0,19] *p=0,019). Sempre correlazione negativa tra lo Z score del peso e il *TSH* (Coef -0,38 [95% CI -0,84 – 0,07] *p=0,080) e negativa anche con la *creatinina* (Coef -2,16 [95% CI -4,19 – -0,13] *p=0,038).

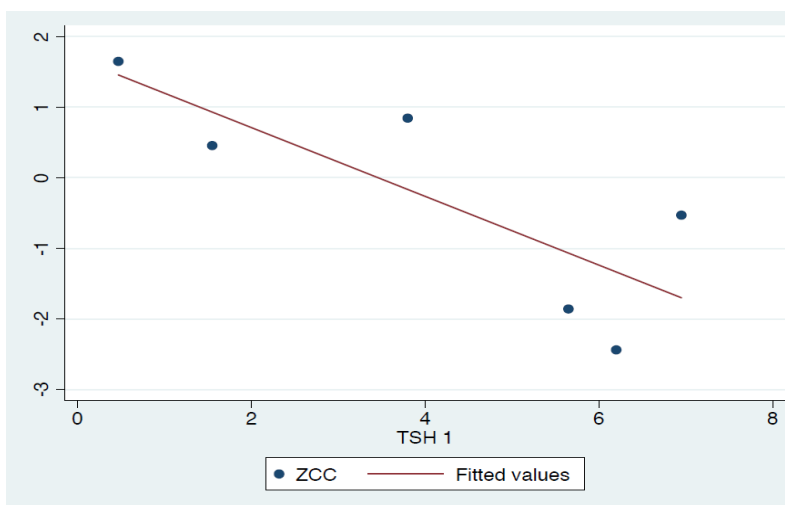


Figura 28: Correlazione lineare tra lo Z score della cc alla dimissione e i valori di *TSH* nel 1° periodo

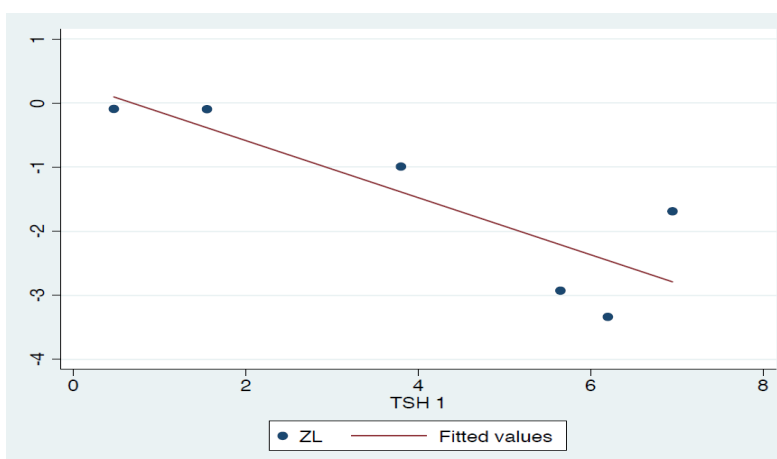


Figura 29: Correlazione lineare tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e i valori di *TSH* nel 1° periodo

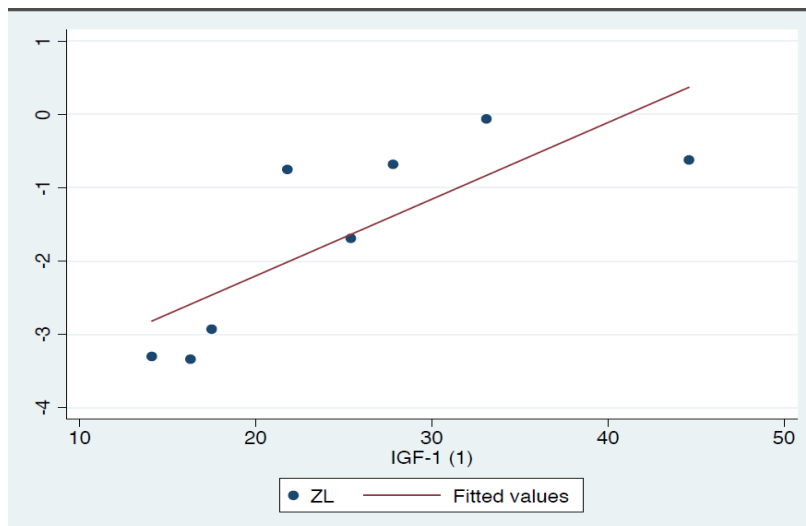


Figura 30: Correlazione lineare tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e i valori di IGF-1

Nel 2° periodo gli esami hanno dimostrato che un alto valore di *GGT* risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo di EUGR <10 per la circonferenza cranica (OR 1,01 [95% CI 0,99 – 1,02] *p=0,063).

Per lo Z score della cc alla dimissione sono risultate correlazioni negative il *BUN* (Coef -0,03 [95% CI -0,07 – -0,00] *p=0,035), le *proteine totali* (Coef -0,42 [95% CI -0,75 – -0,09] *p=0,015) e le *HDL* (Coef -0,02 [95% CI -0,04 – -0,00] *p=0,022).

Non sono emerse relazioni significative tra la lunghezza alla dimissione e gli esami nel 2° periodo.

Dai nostri dati viene invece considerato fattore di rischio un alto valore di *GGT* (OR 1,03 [95% CI 1,00 – 1,06] *p=0,040).

Per lo Z score del peso alla dimissione abbiamo rilevato correlazione negativa con le *proteine totali* (Coef -0,30 [95% CI -0,62 – 0,02] *p=0,065) e le *HDL* (Coef -0,02 [95% CI -0,03 – 0,00] *p=0,054).

Nel 3° periodo e 4° periodo gli esami hanno dimostrato che il *TSH* rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di EUGR cc <10 (OR 1,21 [95% CI 0,97 – 1,51] *p=0,099).

Per lo Z score della cc alla dimissione abbiamo riscontrato correlazione positiva con *ALP* (Coef 0,01 [95% CI 0,00 – 0,01] *p=0,013), e correlazione negativa con la *creatinina* (Coef -2,64 [95% CI -4,50 – -0,78] *p=0,007).

Non sono emerse relazioni significative tra la lunghezza alla dimissione e gli esami nel 3° periodo.

L'analisi dei dati ha poi dimostrato come un maggior valore di *GGT* rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di EUGR peso <10 (OR 1,03 [95% CI 1,00 – 1,06] *p=0,040). Risulta infine correlazione negativa tra lo Z score peso dimissione e il *TSH* (Coef -0,10 [95% CI -0,19 – -0,01] *p=0,035), e sempre negativa con l'*urea* (Coef -0,03 [95% CI -0,06 – -0,00] *p=0,038), mentre positiva con la *ALP* (Coef 0,00 [95% CI -0,00 – 0,01] *p=0,029).

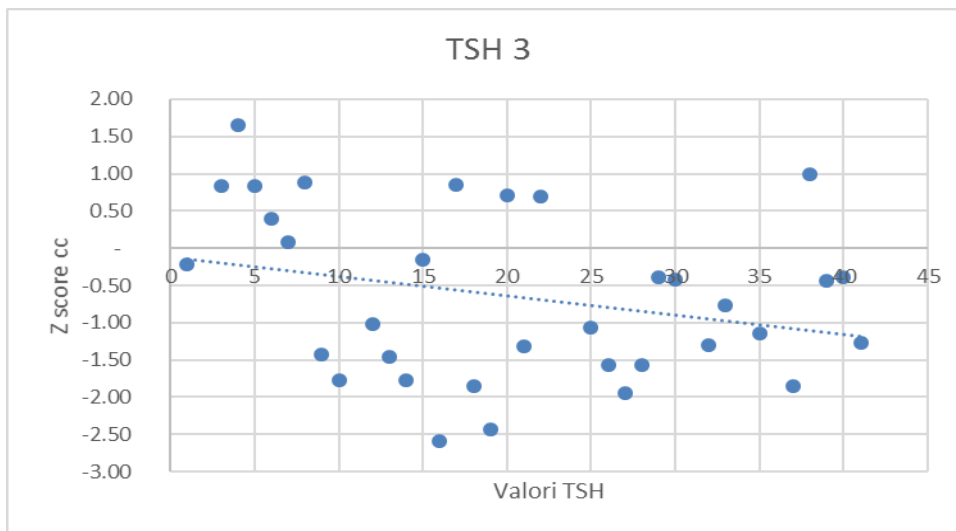


Figura 31: Correlazione lineare tra lo Z score della cc e i valori di TSH nel 3° periodo

Non sono emerse nei 3 periodi di degenza correlazioni significative tra il cortisolo e la vitamina D con i parametri di crescita.

❖ CRESCITA POST-NATALE

Confrontando i valori dei 3 parametri auxologici al momento della nascita e al momento della dimissione siamo andati a valutare l'eventuale presenza di EUGR dinamico, inteso come perdita di almeno 1 Deviazione Standard durante la degenza, e di EUGR dinamico severo, ovvero la perdita di almeno 2 Deviazioni Standard.

- Per il peso 32 neonati su 41 hanno sviluppato EUGR dinamico (78%): di questi 32 in 12 hanno presentato anche EUGR dinamico severo (29% del totale);
- Per la lunghezza 22 neonati su 41 hanno sviluppato EUGR dinamico (54%) e di questi 22 in 7 hanno presentato anche EUGR dinamico severo (17% del totale);
- Per la circonferenza cranica 18 neonati su 41 hanno presentato EUGR dinamico (44%) e di questi 18 in 4 anche EUGR dinamico severo (10% del totale).

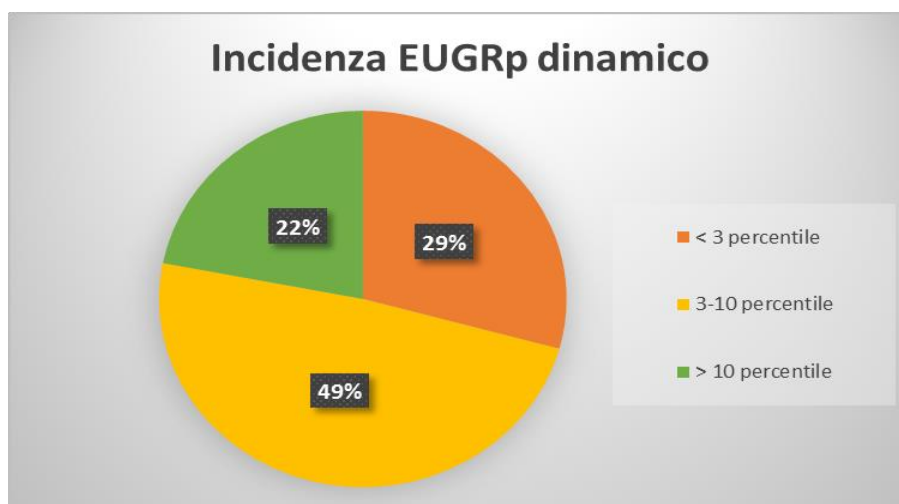


Figura 32: Incidenza EUGRp dinamico

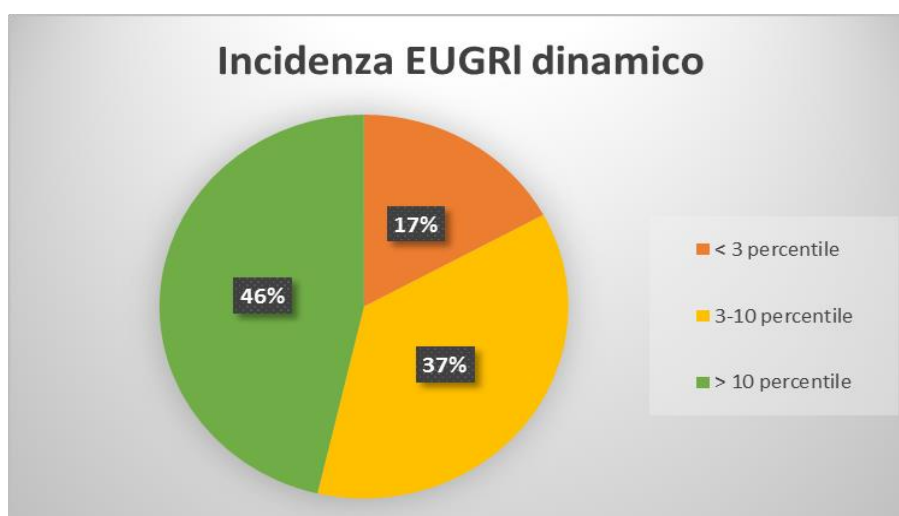


Figura 33: Incidenza EUGRI dinamico

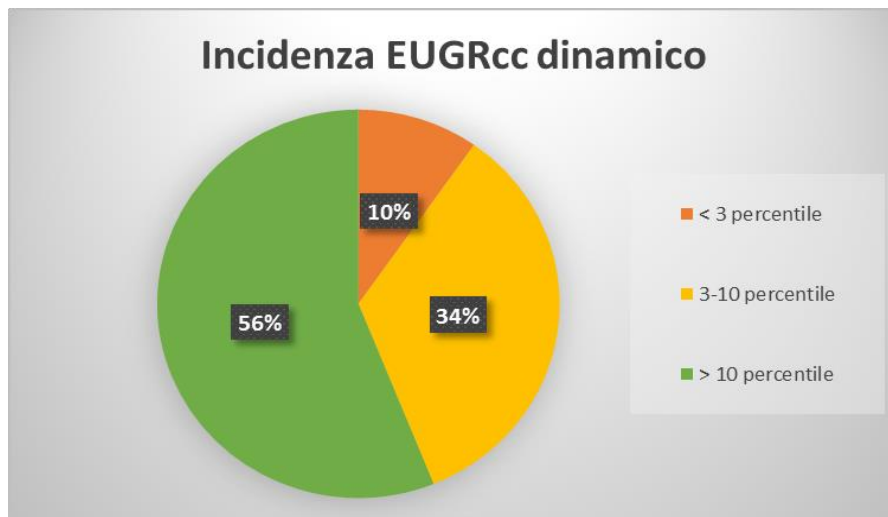


Figura 34: Incidenza EUGRcc dinamica

Abbiamo quindi utilizzato la regressione lineare per cercare correlazioni positive e negative tra lo Z score dei parametri auxologici e i parametri auxologici stessi misurati alla nascita.

- Per lo Z score della cc alla dimissione abbiamo trovato correlazione positiva con la circonferenza cranica misurata alla nascita (Coef 0,21 [95% CI 0,05 – 0,38] *p=0,012).

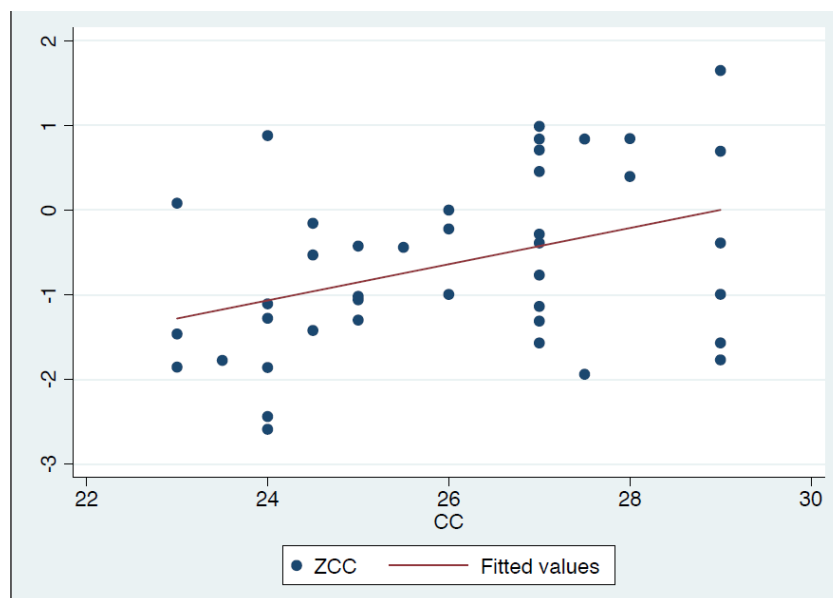


Figura 35: Correlazione lineare tra lo Z score della cc alla dimissione e la misura della circonferenza cranica alla nascita

- Per lo Z score della lunghezza alla dimissione abbiamo trovato correlazione positiva con la lunghezza misurata alla nascita (Coef 0,15 [95% CI 0,06 – 0,25]

* $p=0,003$) e con lo Z score della lunghezza alla nascita (Coef 0,45 [95% CI 0,22 – 0,69] * $p=0,000$).

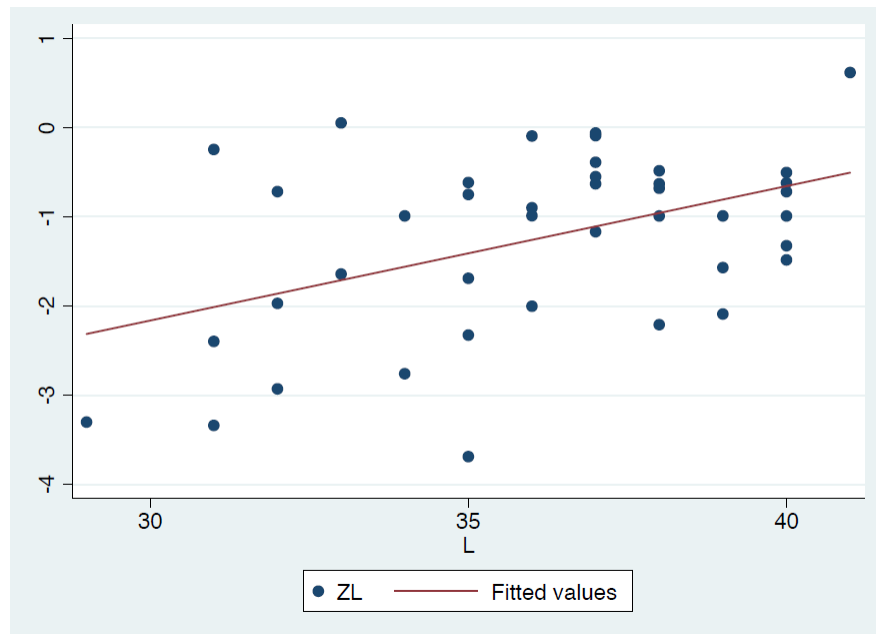


Figura 36: Correlazione lineare tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e la lunghezza alla nascita

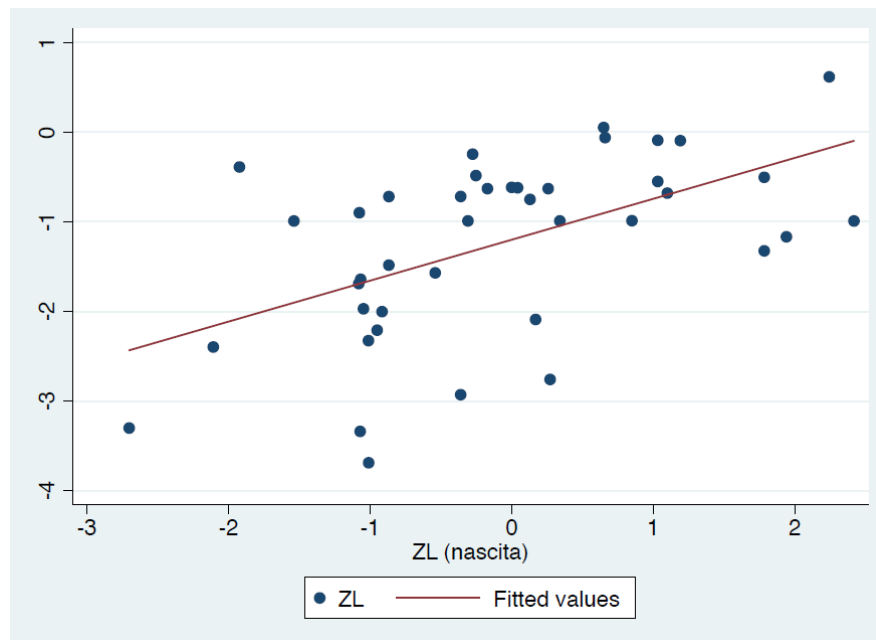


Figura 37: Correlazione lineare tra lo Z score della lunghezza alla dimissione e lo Z score della lunghezza alla nascita

- Per lo Z score del peso alla dimissione abbiamo rilevato correlazione positiva con lo Z score del peso alla nascita (Coef 0,66 [95% CI 0,48 – 0,84] *p=0,00) e lo Z score del peso a 36 settimane (Coef 1,01 [95% CI 0,89 – 1,12] *p=0,00), mentre una inevitabile correlazione negativa con l'età gestazionale (Coef -0,21 [95% CI -0,35 – -0,07] *p=0,004)

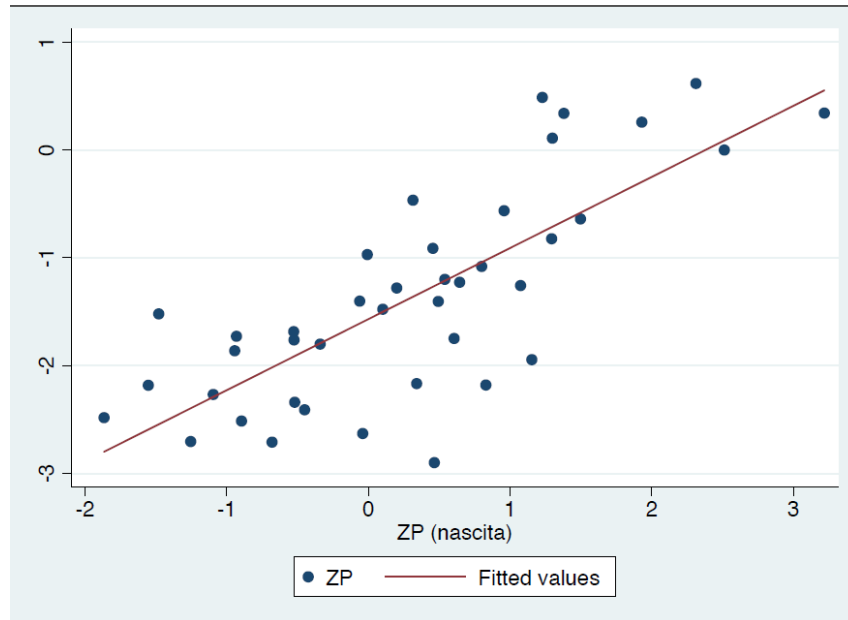


Figura 38: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e lo Z score del peso alla nascita

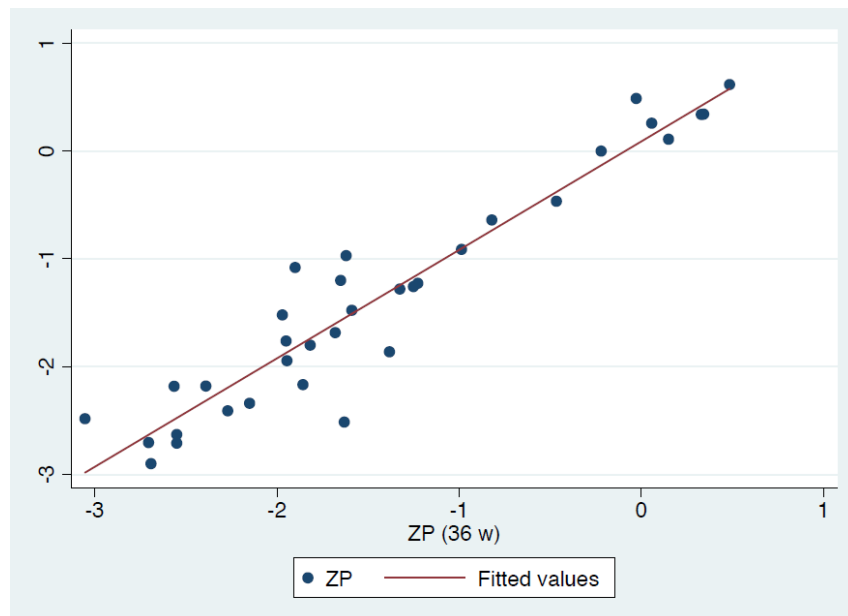


Figura 39: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e lo Z score del peso a 36 settimane di età gestazionale

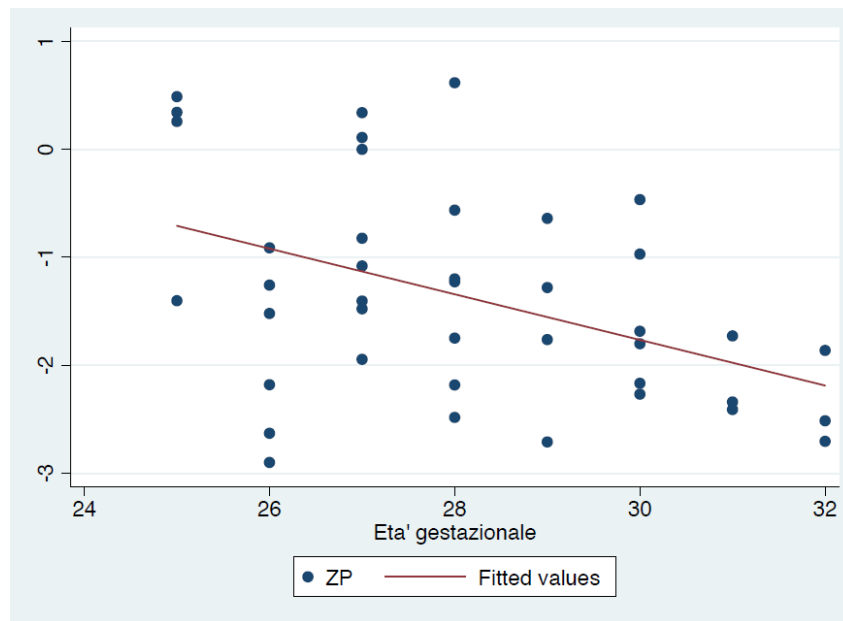


Figura 40: Correlazione lineare tra lo Z score del peso alla dimissione e l'età gestazionale

Applicando infine il Test t di Student per le medie abbiamo verificato che alla dimissione il gruppo di neonati con EUGR presentasse medie inferiori per tutti e 3 i parametri auxologici rispetto ai neonati non EUGR.

- Per la circonferenza cranica le attese sono state confermate sia per quanto riguarda l'EUGR statico < 10° centile (Eugrcc10 $31,18 \pm 0,26$ vs non Eugrcc10 $33,54 \pm 0,29$, *p=0,00) che per quello dinamico (Eugrcc10dinamico $31,86 \pm 0,42$ vs Eugrcc10dinamico $33,10 \pm 0,32$, *p=0,021)
- Lo stesso possiamo dire per la lunghezza sia per l'EUGR statico < 10° centile (EUGRl10 $44,42 \pm 0,42$ vs non EUGRl10 $46,47 \pm 0,63$, *p=0,009) che per quello dinamico (EUGRl10dinamico $44,31 \pm 0,48$ vs non EUGRl10dinamico $46,61 \pm 0,55$, *p=0,003)
- Inevitabilmente abbiamo gli stessi dati anche per il peso, sia per l'EUGR statico < 10° centile (EUGRpeso10 $2141,41 \pm 99,26$ vs non EUGRpeso10 $2638,5 \pm 155,80$, *p=0,0054) che per quello dinamico (EUGRpeso3 $2057,33 \pm 134,29$ vs non EUGRpeso3 $2490,04 \pm 111,49$, *p=0,017)

❖ CONCLUSIONI

Nonostante i grandi progressi nel trattamento dei nati pretermine, che ha permesso una maggiore sopravvivenza nei neonati con basso peso alla nascita, molti di questi non ricevono un adeguato apporto di nutrienti e sviluppano EUGR al momento della dimissione dall'ospedale.

Nel nostro gruppo di studio abbiamo riscontrato un'incidenza di EUGR del 76%, del 56% e del 42% rispettivamente per quanto riguarda i parametri auxologici di peso, lunghezza e circonferenza cranica, e tale incidenza è stata inversamente proporzionale al peso alla nascita, con un'associazione molto stretta

Per ridurre il fenomeno della restrizione di crescita extrauterina occorre prima di tutto ridurre il tasso di nascite pretermine agendo sia sul periodo preconcezionale che su quello gravidico, eliminando o riducendo fattori di rischio, quali ad esempio la mancata supplementazione vitaminica e di sale iodato, l'uso di alcool e fumo, l'esposizione a sostanze chimiche, le infezioni e altri.

Di fronte ad un neonato pretermine il periodo della degenza in terapia intensiva e sub intensiva neonatale è un periodo critico e grande attenzione deve essere rivolta alla stabilizzazione delle sue condizioni cliniche, cercando di ridurre l'incidenza delle patologie neonatali e tentando dove possibile di diminuire la durata di alcuni interventi terapeutici, come una ventilazione meccanica, specie se invasiva e prolungata, l'utilizzo di farmaci, come cortisonici post-natali e dobutamina.

La nutrizione parenterale è indispensabile nel neonato pretermine, ma altresì importante è introdurre da subito, e progressivamente aumentare (se non compaiono segni di intolleranza gastrointestinale), quella enterale. Posto che il latte materno sia l'alimento migliore per tutti i neonati, inclusi quelli pretermine, nei neonati in condizioni cliniche critiche e che mostrano un ridotto accrescimento potrebbe essere vantaggioso un maggiore utilizzo di formule per pretermine, laddove il latte materno non sia disponibile.

Dall'analisi dell'andamento dei parametri biochimici, emerge nel nostro studio l'importanza di garantire nel neonato adeguati livelli di potassio e fosforo. La funzionalità tiroidea neonatale è altresì importante, e particolare attenzione va posta nel garantire adeguati intake di iodio nel neonato, e nel diagnosticare tempestivamente ipofunzionalità per intervenire terapeuticamente laddove necessario.

Il monitoraggio frequente dei parametri auxologici mediante misurazioni periodiche, in particolare la lunghezza e la circonferenza cranica, visto che i neonati sono pesati quotidianamente, e la creazione di curve di crescita per ciascun neonato è un obiettivo fondamentale da raggiungere, perché consentirebbe di apportare delle variazioni, ad esempio negli apporti nutrizionali, nelle supplementazioni o in alcune terapie, in quei neonati con crescita ridotta, che verosimilmente si tradurrà alla dimissione, nella diagnosi di EUGR.

❖ BIBLIOGRAFIA

1. Benigno P. LVP. Lessico medico italiano. 1999 (accessed 1/03 2016).
2. Felici MD. "Generalità dello sviluppo prenatale". In: M. De Felici CB, M. Bouchè, R. Canipar, A. Dolfi, A. Filippini, A. Musarò, G. Papaccio, A. Salustri, ed. "Embriologia umana: morfogenesi, processi molecolari, aspetti clinici". Padova: Piccin; 2009: 79-88.
3. Arduino D, Vendola, M.,. "The development from fetus to newborn. In: Buonocore G, Bracci, R., Weindling, M., ed. "Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases". Milano: Springer; 2012: 7-16.
4. Massimo De Felici MB. "Sviluppo dell'apparato circolatorio". In: M. De Felici CB MB, R. Canipar, A. Dolfi, A. Filippini, A. Musarò, G. Papaccio, A. Salustri, ed. "Embriologia umana: morfogenesi, processi molecolari, aspetti clinici". Padova: Piccin; 2009: 229-70.
5. Fedini S. "Fetal circulation". 2012. <http://www.illustratori.it/oneArt/7363/> (accessed 1/03 2016).
6. Carlo WA. "Transizione alla respirazione polmonare". In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. "Pediatría di Nelson". Bielsko: Elsevier; 2012: 607-8.
7. Bona G. "Fisiologia Pediatrica". In: Gianni Bona RM, ed. "Pediatría pratica". Torino: Edizioni Minerva Medica; 2013: 1-8.
8. Waldemar A. Carlo NA. "Sindrome da distress respiratorio (malattia delle membrane ialine)". In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. "Pediatría di Nelson". Bielsko: Elsevier; 2012: 609-19.
9. Ferrero F. "Patologia neonatale". In: Gianni Bona RM, ed. "Pediatría pratica". Torino: Edizioni Minerva Medica; 2013: 15-26.
10. Cassino UdSd. "Auxologia". 2012. www.docente.unicas.it/useruploads/001135/files/auxologia_2012.pdf (accessed 1/03 2016).
11. Bartolozzi. "Crescita e sviluppo". In: Bartolozzi B, Guglielmi, Burgio, Nuzzi, ed. "Neonatalogia: Principi e Pratica Clinica". Milano: Masson; 2008: 161-76.
12. Choi C. "Neonatal and Perinatal Mortality: Country, Regional and Global Estimates [Book Review]". *Journal of Population Research* 2007; **24**: 136-7.
13. Dottori.it. "Visita auxologica pediatrica". 2016. <http://www.dottori.it/salute/pediatria/visita-auxologica> (accessed 1/03 2016).
14. E. Gitto EC, G. D'Angelo, S. Aversa, I. Barberi. "Neonatalogia". In: Carmelo Salpietro TA, Carmelo Fede, Maria Pia Calabrò,, Ignazio Barberi CR, Gaetano Tortorella, eds. "Compendio di pediatria generale e specialistica"; 2012.
15. E. Cacciari AC. "Accrescimento". In: Panizon F, ed. "Principi e pratica di pediatria". Bologna: Monduzzi Editore; 2008: 5-26.
16. E Bertino SM, C Fabris, and M De Curtis. "Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not". *BMJ Publishing Group & Royal College of Paediatrics and Child Health* 2007; **92**: F7-F10.
17. Bertino E, Spada E, Occhi L, et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010; **51**(3): 353-61.
18. Cavazzuti GB. "Il momento del parto e l'assistenza al neonato". In: Panizon F, ed. "Principi e pratica di pediatria". Bologna: Monduzzi Editore; 2008: 776-9.
19. Cavazzuti GB. "L'esame obiettivo del neonato". In: Panizon F, ed. "Principi e pratica di pediatria". Bologna: Monduzzi Editore; 2008: 785-9.
20. L. Pavone MR. "Neurologia pediatrica". Milano: Elsevier; 2006.
21. Guaraldi GP. "Lo sviluppo neuro-psico-relazionale". In: F. Panizon, ed. "Principi e pratica di pediatria". Bologna: Monduzzi Editore; 2008: 37-46.
22. Oderda G. "Epatologia". In: G. Bona RM, ed. "Pediatra Pratica". Torino: Edizioni Minerva Medica; 2013: 153-62.

23. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement* 1994; **399**: 64-70; discussion 1.
24. NIKOLAOS VRACHNIS DB, AND ZOE ILIODROMITI. "The Fetus That Is Small for Gestational Age". *Ann NY Acad Sci* 1092 2006: 304-9.
25. A.Carlo W. "Prematurità e ritardo di crescita intrauterino". In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. "Pediatría di Nelson". Bielsko: Elsevier; 2012: 581-90.
26. Paul Saenger PC, Ieuan Hughes, and Edward O. Reiter "Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond". *Endocrine Reviews* 2013; **28**: 219-51.
27. Papageorgiou AN. "Management and prognosis of IUGR infants". 2005; **26**(4): 352.
28. Wit JM, Boersma B. Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2002; **15 Suppl 5**: 1229-41.
29. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; **92**(3): 804-10.
30. Bardin C, Piuze G, Papageorgiou A. Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation. *Seminars in perinatology* 2004; **28**(4): 288-94.
31. Embleton ND, Skeath T. Catch-Up Growth and Metabolic and Cognitive Outcomes in Adolescents Born Preterm. *Nestle Nutrition Institute workshop series* 2015; **81**: 61-71.
32. Cohen E, Wong FY, Horne RS, Yiallourou SR. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. *Pediatric research* 2016.
33. D'Ettore A, PAE, Chiacchio G., Fusco R., Iannicelli M.T., Serino C., De Luca G., Cozzolino A., Trezza F., Tolino A. "Flussimetria Doppler: relazione con l'outcome neurologico fetale". *Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia* 2015: 42-5.
34. Wood CL, Tinnion RJ, Korada SM, et al. Growth and metabolic outcome in adolescents born preterm (GROWMORE): follow-up protocol for the Newcastle Preterm Birth Growth study (PTBGS). *BMC pediatrics* 2013; **13**: 213.
35. David J.P. Barker FRS, Clive Osmond, Ph.D., Tom J. Forsén, M.D., Eero Kajantie, M.D., and Johan G. Eriksson, M.D. "Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults". *N Engl J Med* 2005: 1802-9.
36. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatric endocrinology reviews : PER* 2008; **6**(2): 241-7.
37. @SCO P. [MEDICINA DI GENERE] Prevenzione nella donna in età fertile. 2013. <http://www.progettoasco.it/medicina-di-genere-prevenzione-nella-donna-in-eta-fertile-2/>.
38. Prematurity I-ALICoBDa. "Pensiamoci prima-consigli utili per avere un bambino". 2006.
39. I-ALICoBDa P. "Il decalogo della futura mamma". 2013. <http://www.pensiamociprima.net/content/Decalogo.pdf> (accessed 1/03 2016).
40. Prof. Claudio Fabris PPG, Prof. Francesco Macagno, Dott. Mario Merialdi, Prof. Giorgio Vittori, Avv. Martina Brusagnin. "Manifesto dei diritti del bambino nato prematuro". 2010. <http://www.neonatologia.it/upload/Manifesto%20dei%20Diritti%20del%20Bambino%20Nato%20Prematuro%20DEF.pdf> (accessed 2/03 2016).
41. Epice PE. "Sintesi dei risultati dello studio su morti fetali e nati vivi con età gestazionale 22-31 settimane nella Regione Lazio". 2013. <http://docplayer.it/1619839-Progetto-europeo-epice.html> (accessed 2/03 2016).
42. R. Germani MM. "Il neonato pretermine". In: Verduci M-, ed. "Neonatologia": Verduci Editore; 2009: 153-5.
43. Aaby A, Wermenbol V, Ciardelli R, Muller MF, Wetzburger C, Van Bogaert P. [Systematic follow-up of infants born preterm]. *Revue medicale de Bruxelles* 2015; **36**(4): 219-22.
44. (VICS) TVICS. "Helping to improve long-term outcomes for very premature babies". 2012. <http://www.vics-infantstudy.org.au/> (accessed 2/03 2016).

45. F. Mosca MLG. "Nato pretermine e nato di basso peso per età gestazionale". In: Bartolozzi G, ed. "Pediatria: principi e pratica clinica". Pioltello (MI): Masson; 2014: 245-58.
46. Murray E, Pearson R, Fernandes M, et al. Are fetal growth impairment and preterm birth causally related to child attention problems and ADHD? Evidence from a comparison between high-income and middle-income cohorts. *J Epidemiol Community Health* 2016.
47. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet (London, England)* 2007; **369**(9555): 43-50.
48. G. Pescetto LDC, D. Pecorari, N.Ragni. "Anomalie di durata della gravidanza". In: D.Pecorari NR, ed. "Ginecologia ed ostetricia". Roma: Società editrice universo; 2009: 823-47.
49. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstetrics and gynecology* 2007; **109**(2 Pt 1): 314-9.
50. al. CBe. FATTORI DI RISCHIO E DIAGNOSI CLINICA DEL PARTO PRE-TERMINE. *Riv It Ost Gin* 2005; **8**: 438/41.
51. Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **141**(1): 3-9.
52. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; **192**(3): 882-6.
53. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2006; **17**(2): 170-7.
54. Taylor-Robinson D. The role of mycoplasmas in pregnancy outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2007; **21**(3): 425-38.
55. G. Pescetto LDC, D. Pecorari, N.Ragni. "Malattie causate dalla gravidanza". In: D.Pecorari NR, ed. "Ginecologia ed ostetricia". Roma: Società Editrice Universo; 2009: 653-97.
56. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet (London, England)* 2001; **357**(9251): 209-15.
57. Sibai B. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2005; **365**(9461): 785-99.
58. Orsini LF. "L'INDUZIONE DEL PARTO PRETERMINE". *Riv It Ost Gin* 2005; **8**: 456-9.
59. G. Pescetto LDC, D. Pecorari, N.Ragni. "Patologia degli annessi fetali. Deciduiosi peritoneale". In: D.Pecorari NR, ed. "Ginecologia ed ostetricia". Roma: Società editrice universo; 2009: 907-21.
60. Pontello VV. La ginecologa in tasca: consigli e rimedi naturali per la gravidanza; 2013.
61. R.Bulgarelli. "Il neonato prematuro (o pretermine)". In: R.Bulgarelli, ed. "Puericultura". Roma: Società editrice universo; 1987: 647-705.
62. Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de CZ, Charpak Y. A randomized, controlled trial of kangaroo mother care: results of follow-up at 1 year of corrected age. *Pediatrics* 2001; **108**(5): 1072-9.
63. TUONI C. Kangaroo Mother Care: quattro anni di esperienza pisana in neonati pretermine very low birth weight e dati preliminari sugli effetti endocrino-metabolici. Pisa: Pisa; 2010.
64. Sibilla C. Reclutamento Polmonare durante Ventilazione Meccanica in Pressione Positiva in Terapia Intensiva: che cosa possiamo imparare dalla letteratura? . *"Anestesia Pediatrica e Neonatale"* 2006; **4**.
65. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016; **22**(1): 1-6.
66. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**(3): 356-96.
67. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; **276**(7): 357-68.
68. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**(7): 1723-9.

69. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; **126**(3): 443-56.
70. Speer CP. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2006; **26 Suppl 1**: S57-62; discussion S3-4.
71. Shaw GM, O'Brodovich HM. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology* 2013; **37**(2): 85-93.
72. Maria Pierro FS, Luca Ramenghi. Update sulla displasia broncopulmonare: novità in tema di prevenzione e terapia. *Società Italiana di pediatria* 2015; **45**(177): 35-40.
73. Cavazzuti GB. "Problemi e patologia del neonato pretermine". In: Panizon F, ed. "Principi e pratica di pediatria". Bologna: Monduzzi Editore; 2008: 808-10.
74. Onatibia-Astibia A, Martinez-Pinilla E, Franco R. The potential of methylxanthine-based therapies in pediatric respiratory tract diseases. *Respir Med* 2016; **112**: 1-9.
75. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2011; **31**(5): 302-10.
76. F. Mosca MLG. "Neonato". In: Bartolozzi G, ed. "Pediatria: principi e pratica clinica". Pioltello (MI): Masson; 2014: 175-244.
77. Pourarian S, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *East Mediterr Health J* 2008; **14**(2): 360-5.
78. Ennio Mazzerà GB, Cristiana Feltri, Guido Michielon, Irma Capolupo, Dina Costa, Roberto Di Donato. Sviluppo di una nuova tecnica chirurgica di chiusura della pervietà del dotto arterioso in neonati. *Ital Heart J Suppl* 2004; **5**: 205-8.
79. A. Carlo W. "Disturbi del sistema nervoso". In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. "Pediatria di Nelson". Bielsko: Elsevier; 2012: 592-601.
80. Stoll BJ. "Infezioni neonatali". In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. "Pediatria di Nelson". Bielsko: Elsevier; 2012: 660-79.
81. Cavazzuti GB. "Patologia neonatale". In: F. Panizon, ed. "Principi e pratica di pediatria". Bologna: Monduzzi Editore; 2008: 793-807.
82. J Meinen-Derr BP, L Wrage, A L Morrow, B Stoll and E F Donovan. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *Journal of Perinatology* 2009; **29**: 57-62.
83. Blyth CC, Barzi F, Hale K, Isaacs D. Chemoprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: efficacy and safety of fluconazole and nystatin. *Journal of paediatrics and child health* 2012; **48**(9): 846-51.
84. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Seminars in perinatology* 2016.
85. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011; (11): CD001819.
86. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; **12**: CD001241.
87. MOSCUZZA F. La restrizione di crescita extra-uterina nei neonati very low birth weight: revisione della casistica dell'U.O. Neonatologia di Pisa nel periodo 2008-2014, fattori di rischio e strategie nutrizionali. Pisa: Pisa; 2015.
88. DE CESARIS F. Il neonato piccolo per l'età gestazionale (SGA) e il neonato con restrizione di crescita extrauterina (EUGR): prevalenza, fattori pre e postnatali associati e follow-up nei primi anni di vita. Pisa: Pisa; 2012.
89. Camilia R. Martin YFB, Richard A. Ehrenkranz, T. Michael O'Shea, Elizabeth N. Allred, Mandy B. Belfort, Marie C. McCormick, Alan Leviton. Nutritional Practices and Growth Velocity in the First Month of Life in Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 2009; **124**(2).

90. Clark RH, Wagner CL, Merritt RJ, et al. Nutrition in the neonatal intensive care unit: how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2003; **23**(4): 337-44.
91. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 2006; **117**(4): e793-5.
92. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; **107**(2): 270-3.
93. Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005; **115**(2): 396-405.
94. Ehrenkranz RA. Extrauterine growth restriction: is it preventable? *Jornal de pediatria* 2014; **90**(1): 1-3.
95. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; **104**(2 Pt 1): 280-9.
96. Shan HM, Cai W, Sun JH, Cao Y, Shi YY, Fang BH. [Extrauterine growth retardation and correlated factors in premature neonates]. *Zhonghua er ke za zhi Chinese journal of pediatrics* 2007; **45**(3): 183-8.
97. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2008; **50**(1): 70-5.
98. Paolo Ghirri AB. IL NEONATO PICCOLO PER L'ETA' GESTAZIONALE (SGA). *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2010; **8**.
99. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003; (1): CD001146.
100. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *The Journal of pediatrics* 1990; **116**(6): 942-9.
101. BE Stephens RG, RV Walden, M Mance, J Nye, L McKinley, R Tucker and BR Vohr. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2008; **28**: 123-8.
102. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998; **338**(16): 1112-8.
103. Bartolozzi G. IL TRATTAMENTO DEL NEONATO CON DESAMETASONE ALTERA LO SVILUPPO DELLA CORTECCIA CEREBRALE. Medico e Bambino pagine elettroniche 2001. In: Elettroniche MP, editor.; 2001.
104. Finer NN, Craft A, Vaucher YE, Clark RH, Sola A. Postnatal steroids: short-term gain, long-term pain? *The Journal of pediatrics* 2000; **137**(1): 9-13.
105. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2003; **23**(5): 392-5.
106. Cao W, Zhang YH, Zhao DY, Xia HP, Zhu TW, Xie LJ. [Risk factors for extrauterine growth restriction in preterm infants with gestational age less than 34 weeks]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics* 2015; **17**(5): 453-8.
107. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB, van den Akker CH. Initial nutritional management of the preterm infant. *Early human development* 2009; **85**(11): 691-5.
108. Adamkin DH. Pragmatic approach to in-hospital nutrition in high-risk neonates. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2005; **25 Suppl 2**: S7-S11.

109. Hay WW. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2006; **26 Suppl 2**: S13-8.
110. Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early human development* 2007; **83**(12): 831-7.
111. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; **117**(4): 1253-61.
112. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatrics and neonatology* 2014; **55**(1): 5-13.
113. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997; **100**(4): 640-6.
114. Maggio L, Cota F, Gallini F, Lauriola V, Zecca C, Romagnoli C. Effects of high versus standard early protein intake on growth of extremely low birth weight infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2007; **44**(1): 124-9.
115. De Curtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early human development* 2012; **88 Suppl 1**: S5-7.
116. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009; **124**(2): 649-57.
117. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003; **111**(5 Pt 1): 986-90.
118. 2002 LgSplNAO. Vie di somministrazione della Nutrizione Artificiale. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002: 17-22.
119. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; **115**(2): 496-506.
120. Miller J, Makrides M, Gibson RA, et al. Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 wk gestation: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* 2012; **95**(3): 648-55.
121. Augusto Biasini IP, Lucia Marvulli, Sabrina Mariani, Giuseppe Pagano, Antonio Belluzzi, Vittoria Rizzo, Marcello Stella. Nutrizione del pretermine. La fortificazione personalizzata del latte materno. *Quaderni acp* 2009; **16**(6): 243-6.
122. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *The Journal of pediatrics* 2010; **156**(4): 562-7 e1.
123. Chan GM, Lee ML, Rechtman DJ. Effects of a human milk-derived human milk fortifier on the antibacterial actions of human milk. *Breastfeed Med* 2007; **2**(4): 205-8.
124. Angelini.it. Crescita e sviluppo. 2013. <http://www.angelini.it/wps/wcm/connect/it/Home/Patologie-e-cure/La-cura-del-bambino/Speciali/Crescita-e-sviluppo/> (accessed 3/03 2016).
125. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstetrics and gynecology* 1996; **87**(2): 163-8.
126. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *The Journal of pediatrics* 2003; **143**(2): 163-70.
127. Mazzoni N. Patologie e ritardo di sviluppo in epoca neonatale del bambino pretermine: outcomes a due anni di età corretta; 2013.
128. Strommen K, Blakstad EW, Moltu SJ, et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with improved white matter maturation and head growth. *Neonatology* 2015; **107**(1): 68-75.
129. Prince A, Groh-Wargo S. Nutrition management for the promotion of growth in very low birth weight premature infants. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2013; **28**(6): 659-68.

130. W.S. HPLRFC. Prematurity – Another Example of Perinatal Metabolic Programming? *Karger* 2006; **66**.
131. Dr Atul Singhal M, Mary Fewtrell, MD, Prof Tim J Cole, ScD, Prof Alan Lucas, MD. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *The Lancet* 2003; **361**(9363): 1089–97.
132. Sabita Uthaya ELT, Gavin Hamilton, Caroline J Doré, Jimmy Bell and Neena Modi. Altered Adiposity after Extremely Preterm Birth. *Pediatric research* 2005; **57**: 211-5.
133. Ortiz-Espejo M, Perez-Navero JL, Munoz-Villanueva MC, Mercedes GC. Nutritional assessment in neonatal and prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction. *Early human development* 2013; **89**(9): 763-8.
134. Thureen PJ. The Neonatologist's Dilemma: Catch-up Growth or Beneficial Undernutrition in Very Low Birth Weight Infants—What Are Optimal Growth Rates? *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2007; **45**: 152-4.
135. Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *The American journal of clinical nutrition* 2007; **85**(2): 608S-13S.

❖ RINGRAZIAMENTI

Con questa pagina non si chiude soltanto il lavoro di tesi, ma un percorso durato poco più di 6 anni all'interno della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Pisa. Sono stati anni duri e faticosi, ma comunque ricchi di gioie e soddisfazioni, consapevole che il difficile deve ancora arrivare, e vorrei ringraziare tutti coloro che mi sono stati vicini e mi hanno aiutato in un modo o nell'altro.

Partiamo dal Reparto di Neonatologia di Pisa, in particolare vorrei ringraziare il Prof. Boldrini che per primo mi accolto con estrema gentilezza, disponibilità e simpatia.

Ringrazio poi il Dr. Ghirri che mi ha seguito passo passo nello studio e che, nonostante i numerosi impegni, si è sempre mostrato disponibile ad ogni ora del giorno (e della notte!).

Sentiti grazie anche alla Dr.ssa Moscuza che nonostante i suoi turni di guardia pieni di urgenze è riuscita ad aiutarmi con la creazione del database e la realizzazione dell'analisi statistica.

Quindi Andrea Massei e Sara Tamagnini, conosciuti solo negli ultimi mesi all'interno del reparto ma fondamentali rispettivamente per l'elaborazione dei dati e la stesura della tesi stessa, senza di loro non so proprio come avrei fatto.

Infine tutti i Dottori e gli Infermieri che con infinita disponibilità mi hanno aiutato nella raccolta dei parametri auxologici settimana dopo settimana.

Devo ora ringraziare due miei cari amici dei tempi del liceo: Antonio Bini (detto Ciro) che mi ha aiutato nell'esecuzione dei grafici su Excel quando ero totalmente negato, e il Professor Alessandro Palla sempre pronto a risolvere ogni nuova grande problematica per me, banalità per lui, e al quale vorrei dire una cosa sola: MARACAS!

Tra i miei compagni di corso ringrazio ovviamente Giulia Russo con la quale ho veramente fatto tutto il percorso di studi, sino anche la tesi nello stesso reparto, e

Andrea Marini, sperando di festeggiare al meglio le nostre lauree dopo le innumerevoli peripezie nella scelta del luogo.

Non basterebbero altre 120 pagine per ringraziare ad uno ad uno tutti gli altri: i colleghi di università, compagni di liceo e amici di una vita, volontari della Croce Rossa e mio cugino Andrea e Valentina (che tra poco più di anno si sposano) e auguro a tutti Buona Fortuna per il Futuro!

Non posso non nominare però la mia migliore amica e sorellina Francesca, e con lei Giusy e Marco, veri e propri secondi genitori, che conosco veramente da quando sono nato e ai quali voglio un bene dell'anima.

Dulcis in fundo ringrazio i miei Nonnini, mia Mamma e mio Babbo: tutto quello che sono e che ho fatto lo devo a loro, gli unici che non mi hanno mai abbandonato e che tutti i giorni mi hanno sostenuto e dato il loro appoggio, e sono contento di poter dare loro questa gioia, sperando di essere la loro più grande soddisfazione.. GRAZIE!